

RETINITIS DIABETICA

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

F. R. ELSLO



Digitized by the Internet Archive
in 2026

RETINITIS DIABETICA

RETINITIS DIABETICA

RETINITIS DIABETICA

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE
GRONINGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
Dr P. J. ENK, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER
LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 17 NOVEMBER 1948,
TE 4 UUR

DOOR

FREDERIK ROELF ELSLO

ARTS

GEBOREN TE ADUARD

Ruim éérentwintig jaar is het geleden, dat ik aan deze Universiteit mijn artsexamen deed, waarna ik het voorrecht had drie jaar assistent te mogen zijn aan het Kinderziekenhuis in de Oude St. Jansstraat onder leiding van Prof. SCHELTEMA en Dr ROELOFS, die ik in dankbaarheid gedenk.

Het voltooien van dit proefschrift is een welkome gelegenheid mijn hartelijke dank te betuigen aan de Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren en Privaatdocenten van de Medische Faculteit der Universiteit te Groningen voor het van hen genoten onderwijs.

Het spreekt vanzelf, gezien de grote tijdsruimte, welke er ligt tussen mijn artsexamen en dit proefschrift, dat reeds enkelen zijn heen gegaan en verschillende door het bereiken van de leeftijds-grens niet meer aan het onderwijs hun grote gaven kunnen geven. Dankbaar en eerbiedig herdenk ik hen. Hun plaatsen zijn ingenomen door jongere Hoogleraren, die mij in mijn co-tijd als assistent hebben onderwezen, wat de verhouding erg prettig maakt.

Hooggeleerde ROCHAT, een apart woord tot U, is hier zeker op zijn plaats. U toch hebt me de gelegenheid geboden, me te bekwamen in de Oogheelkunde, waarvoor ik U zeer dankbaar ben. De vele wijze lessen, welke ik een half jaar nog van U mocht ontvangen, hebben me zeer veel geleerd.

Hooggeleerde DEKKING, Hooggeachte Promotor, mijn dankbaarheid is jegens U om meerdere redenen zeer groot. Uw manier van omgang met ons assistenten, is van die aard, dat de tijd onder Uw leiding doorgebracht in de Oogheelkundige Kliniek te Groningen, een niet te vergeten en niet genoeg te waarderen tijd is. Steeds bent U met de meeste opgewektheid genegen alle mogelijke kleine en grote moeilijkheden, welke zich vooral met het spiegelen e.a. voordoen, met ons te bespreken en op te lossen. In overleg met U heb ik dit proefschrift kunnen bewerken. U hebt deze tijd volkomen meegeleefd en eventuele problemen mee onder ogen genomen. Ik voel me erg gelukkig, dat ik voorlopig nog Uw assistent kan blijven, en voor de opleiding tot oogarts, welke ik van U mag ontvangen, ben ik U zeer dankbaar. Niet alleen mij, doch ook mijn gezin, hebt U indirect een prettig aantal jaren gegeven, ook uit hun naam wil ik U dank zeggen.

Zeergeleerde VAN DEN HEUVEL, een woord van dank is zeer zeker ook op zijn plaats aan jou, JAN, voor je hulp en je nooit verflauwende belangstelling, waardoor wij assistenten van jouw Oogheelkundige kennis kunnen profiteren. Jouw vriendschap stel ik op zeer hoge prijs.

Ook mijn mede-assistenten wil ik dank zeggen voor de zo loyale medewerking, immers hun werkzaamheden werden verzwwaard, als ik in de Polikliniektijd met mijn diabetes-patiënten bezig was.

Zeergeleerde NIEVEEN en Zuster WIERSMA, ook U dank ik hartelijk voor Uw hulp bij het doorsturen der diabetes-patiënten.

Tenslotte meen ik niet volledig te zijn, als ik het personeel van de Oogheelkundige Kliniek niet hartelijk dank voor de bereidvaardigheid, waarmee ze mij altijd tegemoet zijn gekomen en voor de manier, waarop ze een zekere sfeer in de O.H.K. brengen, welke door ons assistenten niet genoeg kan worden gewaardeerd.

INHOUD.

	Blz.
HOOFDSTUK I.	
Historisch overzicht tot 1900	9
HOOFDSTUK II.	
Naamgeving	20
Ophthalmologisch Beeld	20
Vraagstelling	24
I. Voorkomen van Retinitis Diabetica	24
II. Geslacht en Retinitis Diabetica	25
III. Leeftijd en Retinitis Diabetica	25
IV. Duur Diabetes en Retinitis Diabetica	26
V. Lens en Retinitis Diabetica	27
VI. Visus en Retinitis Diabetica	27
VII. Retinitis Proliferans en Retinitis Diabetica	28
VIII. Exsudaten en Retinitis Diabetica	29
IX. Aetiologie van de Retinitis Diabetica	29
1. Stofwisseling	29
a. Glycosurie	29
b. Hyperglycaemie	29
c. Afbraakproducten van de vetstofwisseling	30
d. Hypercholesterinaemie	30
2. Insuline	31
3. Nierfunctiestoring	31
4. Hypertensie	32
5. Arteriosclerosis	34
6. Capillaire Fragiliteit	37
X. Therapie van de Retinitis Diabetica	39

HOOFDSTUK III.

Eigen Onderzoek	43
I. Voorkomen van Retinitis Diabetica	43
II. Geslacht en Retinitis Diabetica	44
III. Leeftijd en Retinitis Diabetica	45
IV. Duur Diabetes en Retinitis Diabetica	49
V. Lens en Retinitis Diabetica	51
VI. Visus en Retinitis Diabetica	52
VII. Retinitis Proliferans en Retinitis Diabetica	55
VIII. Exsudaten en Retinitis Diabetica	57
IX. Aetiologie van de Retinitis Diabetica	57
1. Stofwisseling	57
a. Glycosurie	57
b. Hyperglycaemie	58
c. Afbraakproducten van de vetstofwisseling	60
d. Hypercholesterinaemie	60
2. Insuline	62
3. Nierfunctiestoring	64
4. Hypertensie	67
5. Arteriosclerosis	68
6. Capillaire Fragiliteit	70
X. Therapie van de Retinitis Diabetica	77

HOOFDSTUK IV.

Samenvatting	82
Summary	84
Résumé	85
Zusammenfassung	87
Literatuur	89



(Reproductie uit „Ophthalmoscopischer Handatlas von 1869" van Von Jaeger).

Fig. I.
Fundusafwijking bij een patiënt, lijdend aan diabetes mellitus.

HOOFDSTUK I.

Historisch Overzicht tot 1900.

Een zeer grote vooruitgang is in de ophthalmologie opgetreden na de uitvinding van de oogspiegel in 1851 door Helmholtz, waardoor immers, naast vele andere voordelen, het zichtbaar maken van de levende fundus mogelijk werd. De daarop volgende jaren hebben uit de aard der zaak heel wat nieuwe ziektebeelden gebracht en het was dan ook reeds in 1856, dat von Jaeger wees op een afwijking van de retina bij diabetes patiënten, gelijkend op die, welke wordt gezien bij een albuminurie. In de „Ophthalmoscopischer Handatlas“ van 1869 vindt men een afbeelding van wat von Jaeger zag. Uit de tekst blijkt, dat hier sprake is van een patiënt, lijdend aan diabetes, doch jammer is het, dat er niet wordt gesproken over het al of niet aanwezig zijn in de urine van eiwit. De grens van de papil is niet zichtbaar, er is een zwelling van de papil, verder ovale en ronde lichtgele vlekken in de fundi van beide ogen. Op de lezer maakt het de indruk van een fundusbeeld dat is ontstaan zowel door diabetes als door een nieraandoening, m.a.w. het beeld van een mengvorm (fig. I).

Een paar jaar later, in 1858 doet Desmarres mededeling van een patiënt met suikerziekte, met duidelijke witgele haarden in de retina, zonder dat de urine van deze patiënt eiwit bevat. Hij heeft dit beeld gehouden voor een retinitis albuminurica, waarbij aan de periode van suikeruitscheiding één zou zijn voorafgegaan van eiwituitscheiding. Desmarres geeft verder aan, dat bij elke amblyopie de urine moet worden nagekeken.

In 1863 doet Galezowski mededeling van een 49-jarige patiënt, die sinds 7 maanden minder goed ging zien. Hij zag geen oedeem van de papil, zoals bij albuminurie, wel meerdere haemorrhagieën en een enkele witte haard in de fundus. De urine bevatte een weinig suiker. Over het al of niet aanwezig zijn van eiwit wordt niet gesproken in deze publicatie.

In de jaren vóór Helmholtz was het zeer zeker aan de inter-nisten reeds bekend, dat lijdens aan suikerziekte gezichtsstoringsen

kunnen vertonen. Zo deelt Rollo in 1798 reeds 2 gevallen van suikerziekte mee met visusstoornissen en in 1814 geeft Renauldin aan, dat bij dit lijden soms gezichtsvermindering tot blindheid kan optreden. In 1834 schreef Berndt, dat hij bij 6 patiënten met diabetes tweemaal een grauwe staar zag op beide ogen. In bovengenoemde zin verschenen nog enkele publicaties, o.a. in 1846 van Bouchardat, die onder 41 diabetici 1 maal een cataract waarnam en 6 maal visusafname zonder uitwendig zichtbare afwijkingen aan de ogen; deze zelfde schrijver beweerde tevens, dat bij suikerziekte veel vaker visusstoringen zouden optreden, dan men oorspronkelijk dacht.

Zo is het duidelijk, dat men ten tijde van de ontdekking van Helmholtz wel reeds begreep, dat suikerziekte grote afwijkingen kon teweegbrengen op ophthalmologisch gebied. Doch, afgezien van de cataract, kon men hiervoor geen verklaring vinden, totdat von Jaeger in 1856, Desmarres in 1858 en Galezowski in 1863 het verlossende woord spraken en de richting aangaven, waarin verder gezocht, misschien beter gezegd, gekeken moest worden.

Bewondering en eerbied moet men hebben voor deze nauwgezette onderzoekers, die in zo geheel andere omstandigheden dan wij met onze meer geperfectioneerde methoden van onderzoek, tot deze vondsten kwamen.

En toch duurde het nog vijf jaar na de mededeling van Galezowski, voordat er een publicatie met een positieve uitspraak verscheen en wel van Noyes in 1868, die als oorzaak van de toen bekende retina-afwijking aangaf de diabetes; hij vond n.l. bij de door hem geziene patiënt met bovengenoemde afwijking in de fundus geen eiwit in de urine, doch alleen suiker, zodat het nu vast stond, dat diabetes aanleiding kon geven tot afwijkingen in de fundus oculi. Deze goed gefundeerde en door urine onderzoek gesteunde mededeling werd in 1873 bevestigd door Haltenhoff, die bij 2 patiënten met suikerziekte een met haemorrhagieën gepaard gaande ontstekingachtige aandoening zag van de retina. Het beeld deed hem denken aan een retinitis albuminurica, doch de fundi vertoonden geen spoor van oedeem. Daar de urine bij onderzoek steeds suiker en nooit eiwit bleek te bevatten meende Haltenhoff, dat de hypothese dat de diabetes hier de oorzaak zou zijn, moeilijk te ontkennen valt.

Hoe moeilijk het trouwens geweest moet zijn om het beeld van deze oogafwijking bij diabetes ingang te doen vinden, blijkt uit

hetgeen de grote von Graefe schreef in 1858, n.l. dat hij bij 7 patiënten viermaal een cataract, éénmaal als toevallige complicatie een chorioïditis en tweemaal een opticus atrophie zag, zodat hij niet geloofde aan het door anderen beschreven beeld van de retina-afwijkingen bij diabetici, welke mening van een dergelijke autoriteit het onderzoek waarschijnlijk geen goed zal hebben gedaan.

Van Franse zijde werd evenwel vastgehouden aan de diabetische amblyopie door retina-afwijkingen en in de leerboeken over suikerziekte werd gewezen op het belang van urine-onderzoek op suiker bij eventueel aanwezige amblyopie. De oorspronkelijke diabetes zou via amblyopie en urine-onderzoek opgespoord kunnen worden, welke opvatting ook in Duitsland in 1870 door Seegen werd onderstreept.

In 1875 werd door Galezowski in zijn leerboek een apart hoofdstuk gewijd aan de diabetische amblyopie met retina-afwijkingen. Het was reeds gebleken, dat zowel bij lichte als zware gevallen van diabetes de eventueel aanwezige visus-afwijking moeilijk of niet was te corrigeren.

In 1875 deelde Leber de ziektegeschiedenis van een diabetica van 51 jaar mee, met in het rechter oog een grote, witte, glanzende vlek van onregelmatige ovale vorm en een kleinere witte vlek, en in het linker oog een aantal puntvormige bloeditstoringen. Deze patiënte had een positieve suikerreactie van de urine. Na enkele maanden kreeg ze glasvochtbloedingen, welke na opname in de kliniek kleiner werden. Enkele maanden later had ze veel puntvormige bloedingen om de macula en daarnaast een groep van zeer kleine witte vlekken. Duidelijk is dus volgens Leber het voorkomen van retina- en glasvochtbloedingen met of zonder witte haarden in de retina bij diabetes patiënten, terwijl de diabetes enkele jaren aan deze veranderingen moet zijn voorafgegaan. Volgens Leber zouden er zeer zeker gevallen van retina-afwijkingen bij diabetici zijn, ofschoon verschillende van de tot nu toe meegedeelde zouden kunnen zijn veroorzaakt door een de diabetes complicerende nephritis. Op welke manier de diabetes de genoemde retina-afwijkingen zou kunnen veroorzaken, is volgens Leber nog geheel onbekend. Hij opperde de mogelijkheid van veranderde vaatwanden, waardoor per diapedesin rode bloedlichaampjes en door transsudatie abnorm eiwitrijke vloeistof zouden kunnen uittreden. Het beeld zou weinig karakteristieks vertonen, waardoor

de grondziekte (de diabetes) zou kunnen worden vermoed. Bij meerdere gevallen zag hij nl. retina-bloedingen, waarbij later witte degeneratie-haarden optraden, met vaak als complicatie glasvochtbloedingen, in andere gevallen bloedingen en witte haarden in de fundi, welke niet zijn te differentiëren van die van een retinitis albuminurica.

De witte haarden, die volgens hem waarschijnlijk op vet-degeneratie berusten, heeft hij nooit zien confluëren. Het vaak voorkomen van glasvochttroebelingen bij diabetici zou volgens hem met grote waarschijnlijkheid zijn oorsprong vinden in zich herhalende bloedingen uit de retina-vaten. Aan het slot van zijn artikel zegt de schrijver, dat vanaf nu ziektegeschiedenissen van patiënten met een amblyopie als onvolledig moeten worden beschouwd, als urine-onderzoek op eiwit en suiker niet is vermeld.

In 1877 schrijft Leber in het Handboek van von Graefe-Saemisch, dat het tot nu toe beschreven aantal gevallen van retina-afwijkingen bij diabetici nog te klein is om het geheel voldoende te kunnen beoordelen. Opvallend zijn volgens hem de glasvochttroebelingen, na glasvochtbloedingen. De visusstoringen variëren van lichte graad tot volledige blindheid. Nogmaals legt Leber de nadruk op het noodzakelijke van urine-onderzoek op suiker bij bloedingen in de retina.

De opmerkingen door Leber gemaakt, worden door Förster bevestigd in 1877.

Van Franse zijde is het Lagrange, die in de Archives d'Ophthalmologie van 1877 onder „Contribution à l'étude clinique des affections oculaires dans le diabète sucré” de fundi van verschillende patiënten beschrijft, waarbij vooral naar voren wordt gebracht het aanwezig zijn van kleine witte vlekken om de macula, welke de indruk maken van een retinitis albuminurica. De retinitis diabetica vertoont volgens Lagrange altijd haemorrhagieën in de retina, met soms glasvochtbloedingen, welke retina-bloedingen liggen tussen de witte vlekken om de macula, ook komen er bloedingen voor, zonder dat er witte vlekken zijn te vinden. In dit artikel van Lagrange komt weer tot uiting de grote overeenkomst met de retinitis albuminurica, waarvan het moeilijk zou zijn te differentiëren. Verschillende van zijn patiënten hadden geen eiwit in de urine, doch slechts suiker.

Als we vervolgens onze blik naar het Westen wenden, dan vinden we in de Trans. Ophth. Soc. U.K. van 1881 van de hand

van Nettleship en Edmunds een artikel, waarbij gewezen wordt op de samenhang van een neuritis optica en diabetes. De schrijvers zagen n.l. bij een diabeticus een geringe bleekheid van de papil, en een lichte zwelling van de aangrenzende retina in beide ogen, gelijk aan wat gezien wordt bij een tabaksamblyopie, in welke opvatting ze werden gesteund door het feit, dat deze diabeticus een zware roker bleek te zijn. Nettleship zag evenwel een dergelijke afwijking ook bij een diabetica, die niet rookte, zodat zijn conclusie is, dat er bij deze 2 patiënten met diabetes een samenhang moet zijn tussen de fundusafwijkingen en de diabetes. Edmunds onderzocht een nervus opticus patholoog-anatomisch en vond in het orbitale opticusdeel een atrophie van de zenuwvezels met meer bindweefselvorming en een verdikking van de wanden van de kleine bloedvaten.

In één er op volgende jaargang van de Transactions vinden we van de hand van Nettleship in 1882 een mededeling omtrent een fundusbeeld bij een aan suikerziekte lijdende patiënt met witgele plekken van verschillende grootte in de retina, gelocaliseerd in en om de macula, gelijkend op het beeld van de retinitis albuminurica, doch de witte plekken zijn groter en minder regelmatig gearrangeerd, terwijl hier geen haemorrhagieën worden gezien.

In het andere oog van deze patiënt werden eveneens dergelijke witte plekken gevonden, bovendien een volkomen geoblitereerde arterie, welke zich voordeed als een witte streng. In de periferie van de fundus werden verder veel haemorrhagieën gezien. De urine vertoonde naast suiker ook eiwit. Patiënt overleed aan een gangraen van de voet en Lawford vond patholoog-anatomisch een verdikking van de wand van de arteria centralis retinae met een geoblitereerd lumen, terwijl de wanden van de venae matig waren verdikt, verder een atrophie van de zenuwvezels; bovendien bleken de witte plekken te liggen in de buitenste en binnenste korrellaag en kleinere witte plekken in de zenuwvezellaag van de retina.

In aansluiting hieraan willen we terloops nog even mededelen, dat uit veel publicaties uit die tijd blijkt, dat in Engeland destijds reeds zeer veel tabak werd gebruikt (Lawford, Morton, Edmunds, Lang, Nettleship). Het is dan ook niet verwonderlijk, dat genoemde schrijvers als oorzaak van de amblyopie in hun gepubliceerde gevallen bij diabetes patiënten, niet zo zeer de diabetes,

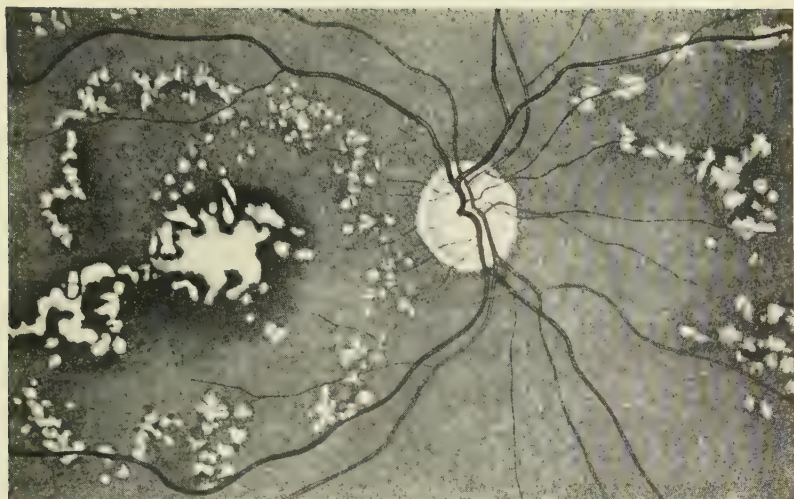
dan wel het grote tabaksgebruik verantwoordelijk stellen. In de Trans. Ophth. Soc. U.K. van 1886 (fig. II) geeft Nettleship aan, dat de retinitis diabetica door localisatie, door kleur en door groepering van de witte vlekken in de fundi oculorum verschilt van de retinitis albuminurica, een waarneming, welke m.i. wel van grote betekenis is. Interessant is het te lezen hoe langzamerhand in de loop van enkele jaren zo'n opvatting naar voren komt.

Aangezien bij een retinitis diabetica af en toe een retinitis proliferans wordt gezien, is het gewenst in dit historisch overzicht een enkele opmerking hieromtrent te maken. Reeds in de „Ophthalmoscopischer Handatlas" van von Jaeger vindt men onder Tafel XVIII fig. 84, in het jaar 1869, een afbeelding van een membraannieuwvorming, uitgaande van de retina, in het corpus vitreum (fig. III).

De naam retinitis proliferans is afkomstig van W. Manz, die in 1876 deze afwijking beschreef als een membraneuze nieuwvorming in het glasvocht, aan de hand van drie door hem geziene patiënten, waarbij de papil geheel of gedeeltelijk door deze membraan aan het oog was onttrokken. In zijn beeldbeschrijving vergeleek Manz de retinitis proliferans met een gebergte met dalen, toppen en bergkammen. Na verloop van tijd zouden de vaten in de membraan gaan schrompelen en zou het volume afnemen. Schrijver beschouwde de retinitis proliferans als een nieuwvorming van bindweefsel uit het vaatsysteem van de retina, het aan deze aandoening deelnemen van de chorioidea zou kunnen worden uitgesloten, hetgeen bleek uit het vrijwel afwezig zijn van pigmentveranderingen.

In 1888 beschrijft Nettleship onder „chron. retin. with formation of bloodvessels in the vitreous in a patient with diabetes" het tot 6 D. ingroeien van bloedvaten in het corpus vitreum bij een diabeticus, bij wie in de urine alleen suiker, doch nooit albumen werd gevonden; bovendien had deze diabeticus een retinitis met haemorrhagieën en bij de macula gelig witte vlekken. Lawson beschrijft een geval van retinitis proliferans in 1899, waar bij een diabeticus de bindweefselvorming op sommige plaatsen zelfs de achterkant van de lens bereikte. Een jaar tevoren was een dergelijk geval door Fischer gepubliceerd.

De eerste klinisch zeer belangrijke publicaties, welke we vervolgens onder ogen krijgen, zijn van Hirschberg, die in 1887 spreekt van kleine, helglanzende haarden in het midden van de



(Reproductie van een plaat van Nettleship uit Trans. Ophth. Soc. U.K. van 1886).

Fig. II.

Fundusbeeld van een patiënt, lijdend aan diabetes mellitus.



(Reproductie uit de „Ophthalmoscopischer Handatlas van 1869” van von Jaeger).

Fig. III.

Membraannieuwvorming in het corpus vitreum.

retina, vaak met bloedingen gepaard gaande, dubbelzijdig voorkomend, en gelijkend op die, welke worden gevonden bij retinitis albuminurica, doch niet identiek hiermee. De retina-bloedingen vinden volgens schrijver waarschijnlijk hun oorzaak in een vaat-aandoening, welke patholoog-anatomisch bij diabetes patiënten is aangetoond. Een enkele kleine bloeding in de retina is volgens Hirschberg vaak de reden geweest van het herkennen van een aanwezige diabetes.

In een hierop volgend artikel in 1890 wijst Hirschberg op het weinig bekend zijn van het voorkomen van een retinitis diabetica, hetgeen „leicht zu begreifen ist bei der Seltenheit der in Rede stehende Krankheit". Schrijver heeft nl. van 1886—1890 20 gevallen van R.D. gezien. Naar aanleiding van de bestudering van deze gevallen komt hij tot de volgende indeling:

- I. Retinitis centralis punctata diabetica, met meer of minder kleine en grotere helglanzende haarden in het centrum van de retina, vaak gepaard gaande met kleine bloedingen.
- II. Retinitis haemorrhagica diabetica, gekenmerkt door grotere en kleinere bloedingen in de retina.
- III. Andere zeldzame vormen van ontsteking en degeneratie, waarvan de samenhang met de diabetes nog nader bewezen moet worden.

Het is duidelijk, dat schrijver meent dat de aandoening beide ogen aantast, dus altijd binoculair is. De localisatie van de haardjes is wisselend, doch meest liggen ze centraal en wel tussen de arteria temporalis superior en inferior; een sterfiguur wordt, zelfs na jaren, niet waargenomen. Pigment wordt in of om de haardjes niet aangetroffen. Hirschberg veronderstelt, dat de aandoening misschien afhankelijk is van een ziek zijn van de kleinste bloedvatwanden. De bloedingen, die wisselend kunnen zijn in grootte en vorm, liggen meestal meer perifeer dan de witte haarden; ze kunnen verdwijnen en terugkomen. Het beeld van een retinitis albuminurica is geheel anders, vertoont nl. een zwelling van de papil, oedeem van de retina en een sterfiguur om de macula. Uit het ophthalmoscopisch beeld zijn R.D. en R.A. dus te differentiëren. Het spreekt vanzelf, dat er mengvormen kunnen voorkomen van een R.D. en een R.A.

Bij de meeste patiënten die reeds 6—10 jaar lijdend zijn aan diabetes, kan de arts bij zorgvuldig zoeken retinabloedingen vinden, naar de mening van Hirschberg.

In 1891 volgt een bevestiging van het voorgaand artikel van de hand van Hirschberg zonder belangrijke nieuwe opmerkingen.

In 1889 schrijft Anderson in de *Ophthalmic Review* over het beeld van de *retinitis diabetica*, welke zich voordoet als een retina-aandoening met over de fundus verspreide bloedingen en in grootte variërende witte plekken. De haemorrhagieën liggen meest onder de retinavaten, waarschijnlijk dieper dan de zenuwvezellaag. De witte plekken zijn niet gerangschikt tot een sterfiguur, zoals bij *retinitis albuminurica* en minder wit dan bij deze aandoening. Aan de papil en aan de vaten zag schrijver geen afwijkingen.

In 1892 vermeldt Juler een patiënt met „*Persistent retinal haemorrhages in a case of diabetes*”, met in de fundi vele witte onregelmatige vlekken, vooral in de maculastreek en meerdere bloedingen, vooral langs de retinavaten. Daar de patiënt zich niet aan het voorgeschreven dieet houdt en steeds meer bloedingen krijgt, vreest Juler, dat de man op weg is om blind te worden.

Een gelijkkluidend artikel vindt men in de *Trans. Ophth. Soc. U. K.* van 1894 van Rockliffe.

Van Amerikaanse zijde vindt men een publicatie van Dodd uit Chicago over *retinitis diabetica* in 1895, waarin hij o.a. zegt, dat de vaten van de retina gewoonlijk normale grootte hebben en van normale contour zijn.

Het eerste patholoog-anatomisch onderzoek van een *retinitis diabetica* komt voor in de *Ophthalmic Hospital Reports* van 1879, in een artikel van Mackenzie. Eerst geeft Mackenzie een beeld-beschrijving van deze *retinitis diabetica*, waarbij hij opmerkt, dat één van de differentiëel-diagnostische kenmerken van *retinitis albuminurica* is, dat bloedingen in het corpus vitreum bij R.A. uitzonderingen zijn en vaak voorkomen bij R.D., een opmerking welke m.i. niet in deze strenge zin te handhaven is. Met Leber zegt Mackenzie het eens te zijn, dat de verandering in de bloedsamenstelling de oorzaak is van bloedvatwandverandering, welke op haar beurt weer aanleiding geeft tot de bloedingen. Nadat deze patiënt in coma was gestorven, werd zijn oog microscopisch onderzocht, waarbij de retina in alle lagen, vooral in de zenuwvezellaag bleek verdikt te zijn, in mindere mate in de chorioidea en het minst in de choriocapillaris. Opvallend was de verandering in de wand der bloedvaten, vooral van de *arteria centralis retinae*; de op het endotheel volgende laag was soms over grotere, soms over kortere afstand verdikt, welke verdikking aanleiding gaf tot vernauwing

van het lumen. In de arteria centralis was de verdikking meer diffuus, terwijl deze in de verschillende takken wisselend bleek en ook duidelijker was. De capillairen vertoonden kleine aneurysmata, welke de suggestie gaven dat deze door ruptuur wellicht de bloedingen in het corpus vitreum zouden kunnen veroorzaken.

Het patholoog-anatomisch onderzoek van Kamocki en ook dat van Deutschmann in 1887 biedt geen nieuwe gezichtspunten omtrent oogafwijkingen bij diabetici.

Wagenmann vond in 1892 een in de richting van het foramen opticum afnemende endarteriïtis van de arteria centralis, waarvan het lumen tot $\frac{1}{3}$ van het normale was afgenomen. Aan de vena centralis retinae vond hij weinig veranderingen, met name slechts een geringe wandverdikking. Op meerdere plaatsen bleek de arteria centralis verstopt te zijn.

Van de patholoog-anatomische veranderingen, welke zich voordoen bij een sclerose van de retinavaten geeft Bankwitz in 1898 een beschrijving. Deze sclerose uit zich in een onregelmatige vernauwing van het lumen, vooral van de arteriën en ofschoon in mindere mate ook van de venae. Ook de chorioidea-vaten doen aan deze hyaline degeneratie van de vaatwand mee en zijn hier en daar bijna geheel verstopt.

In 1899 wijdt von Michel een artikel aan de sclerotische veranderingen van het vaatsysteem van de arteria en vena centralis. Hij vindt een gelijkmatig verdikte intima door een uit platte bindweefselcellen bestaande woekering, waar tussen verschillende cellen hyaline zijn gedegeneerd. Het endotheel is normaal, doch doordat het door de woekering verdrongen is, is het lumen van het vat vernauwd. Dichter bij de lamina cribrosa is de woekering meer aan één kant van het vat gelocaliseerd en geeft het aanleiding tot lumenvernauwing. Aansluitend aan de media vindt Michel een woekering van grote en kleine bindweefselcellen met hier en daar een hyaline uiterlijk. Vlak bij het endotheel is een fijnvezelige bindweefselwoekering met wat hyaline degeneratie. De veranderingen moeten beschouwd worden als een endarteriïtis of een phlebitis proliferans.

Hummelsheim en Leber vinden een verdikking van de adventitia en ook van de intima door een toename van de elastische vezels, tussen welke elastische vezels zich ook veel bindweefselcellen bevinden. Aan de vena centralis zien zij geen veranderingen van de intima, alleen blijkt de wand wat verdikt en de adventitia door-

trokken met vele zeer fijne elastische vezels. Kortom deze schrijvers vinden endarteriïtische veranderingen van de arteria centralis, welke zoals in het beschreven geval, het lumen van de arterie volkomen normaal kunnen laten. Volgens schrijvers is het niet noodzakelijk, dat men bij de haemorrhagieën van een diabetes mellitus patiënt objectief aantoonbare veranderingen van de vaatwand vindt.

Waar verschillende klinici reeds gewezen hadden op de arterio-sclerose van de retinavaten als mogelijke oorzaak van de R.D. en bij patholoog-anatomisch onderzoek in enkele gevallen de arterio-sclerotische veranderingen van de vaatwand waren aangetoond, ligt het voor de hand, dat het klinisch van belang is om een eventueel aanwezige arterio-sclerose aan te kunnen tonen.

In 1889 noemt Raehlmann verschillende ophthalmoscopisch zichtbare veranderingen aan de vaten van de retina bij sclerose. De hyaline degeneratie van de vaatwand kan van die aard zijn, dat we de vaatwand als een witte streep langs de bloedzuil zien; is de degeneratie nog erger dan kan het vat zich voordoen als een witte ondoorzichtige streng (in de moderne literatuur genoemd silver wire of zilverdraad arterie). Kenmerkend voor sclerose is verder de aanwezigheid van vaten, die geslingerd zijn en insnoeringen en verwijdingen vertonen. Retina-bloedingen laten zich verklaren, doordat de druk op de toch al brokkelige wand vóór de insnoering is toegenomen, waardoor perforeren van het vat in de hand wordt gewerkt. Deze bevindingen ziet men bevestigd door Gunn in 1890, en in 1898 geeft Gunn een uitbreiding van de symptomen van sclerose van de retinavaten, en wel met de navolgende: licht oedeem van de retina door druk van de bovenliggende arterie op de onderliggende vena, eventuele haemorrhagieën in de retina (welke bloedingen soms zo erg kunnen zijn, dat het beeld gaat gelijken op een thrombose van de vena centralis), verbreding van de reflexstreep op de arteriën en venae, een vermindering van de doorschijnendheid van het bovenliggende vat en last not least het overkruisingsphaenomeen, waar nl. vlak vóór en vlak na de overkruising de onderliggende vena dusdanig kan worden gedrukt, dat daar ter plaatse een versmalling tot zelfs een verdwijning van dit vat kan ontstaan. Ook noemde Gunn het symptoom van de koperdraad arterie (copper wire arteries), welke kleurverandering zijn oorzaak vindt in de vaatwand, daar de bloedzuil immers gelijk blijft.

Na het spiegelen van 900 fundi bevestigt Pines de reeds ge-

noemde veranderingen van de retinavaten. Hij legt de nadruk op het onzichtbaar zijn van de onderliggende vena door de arterie heen als een beginsymptoom van sclerose.

In hetzelfde jaar voegt Salus aan de vele door Raehlmann en Gunn aangegeven symptomen nog één toe, nl. het boogvormig verplaatsen van de vena door de arterie op de overkruisingsplaats, doordat de adventitia's van beide vaten op deze plaats één zijn (Koyanagi).

Het symptoom van Guist is het zich kurketrekkerachtig en verbreed voordoen van de kleine vaten om de macula, in tegenstelling tot de tortuositas vasorum congenita, waarbij zowel de grote als de kleine vaten geslingerd verlopen.

Op grond van al deze symptomen kan dus de onderzoeker besluiten tot het bestaan van sclerose der retinavaten, waarbij evenwel grote individuele variaties voorkomen.

HOOFDSTUK II.

Naamgeving, Beeld en Vraagstelling.

Naamgeving.

Ofschoon patholoog-anatomisch de naamgeving retinitis diabetica niet geheel juist is, daar geen ontstekingsverschijnselen worden gevonden, meen ik toch het beste te doen deze naam te handhaven, zolang de aetiologie en de pathogenese ervan nog niet geheel zijn opgehelderd. Bovendien is het de naam, welke reeds jaren wordt gebruikt, algemeen is ingeburgerd en aan allen bekend is. Krückmann gebruikte in 1924 de naam retinomalacie, welke geen ingang heeft gevonden, evenmin als de van Spaanse zijde voorgestelde benaming retinosis diabetica (Belgeri 1935 en anderen), een naam trouwens, die in 't geheel niet vreemd aandoet.

Shepardson, Rosenberg e.a. menen ook, dat de naam retinitis diabetica niet juist is, dat nl. de diabetes niet de oorzaak is, en spreken daarom van een retinitis bij diabetes patiënten.

Ook al, omdat er geen ontstekingsverschijnselen zijn, ziet men in de Engelse en Amerikaanse literatuur de naam diabetic retinopathy gebruiken (Ballantyne, Duke-Elder, Gresser e.a.).

In de in Nederland verschenen leerboeken voor Ophthalmologie spreken de schrijvers van retinitis diabetica (Rochat, Zeeman).

Aangezien het woord retinitis diabetica zich in het verloop van deze verhandeling vaak zal herhalen, zal het aangeduid worden met de beginletters R.D.

Ophthalmologisch Beeld.

Zoals Hirschberg naar het morphologische beeld de retinitis diabetica heeft ingedeeld en beschreven, wordt het nog steeds gehandhaafd. Het is een bijna pathognomonisch beeld (Zeeman), slechts weinig andere aandoeningen geven deze retina-veranderingen en door nader somatisch onderzoek zijn dergelijke afwijkingen door pernicioze anaemie, door sepsis, door nierfunctiestooringen er van te differentiëren, terwijl de exsudaten en de haemorrhagiën door arteriosclerose gepaard gaan met duidelijke

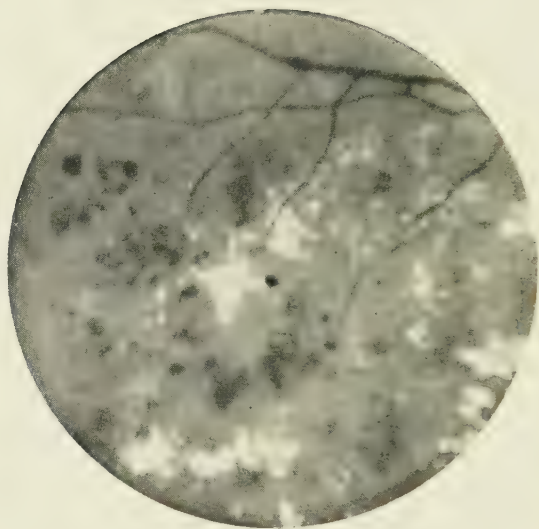


Fig. IV.
Fundusbeeld van een R.D.

vaatafwijkingen, en bovendien de exsudaten meestal in meer beperkte hoeveelheid aanwezig zijn. De retinitis albuminurica, welke ook gepaard gaat met exsudaten en haemorrhagieën, verschilt in de meeste gevallen van de retinitis diabetica door het aanwezig zijn van papiloedeem. Bij het grote aantal door ons onderzochte R.D. patiënten werd oedeem nimmer aangetroffen, behalve bij één patiënte, waar de diabetes was gecompliceerd door een nephritis en een hart- en vaatlijden. Ik meen dan ook, dat Gresser zowel als Pillat, die zo nu en dan peripapillair en langs de grote vaten retina-oedeem zagen, het duidelijkst met de ophthalmoscoop van Gullstrand, ongelijk hebben met hun bewering dat het oedeem is te beschouwen als een symptoom van R.D.

Het meest voorkomend bij een R.D. zijn wel de haemorrhagieën, welke zich naar vorm, grootte, kleur, localisatie en aantal verschillend kunnen voordoen. De opmerking van Kako dat ze vaak éézijdig zijn, is niet juist; vindt men nl. in één oog bloedingen, dan zal het andere oog bij vlijtig zoeken ook vaak haemorrhagieën vertonen. De vorm en grootte van de bloedingen wisselen van klein en rond, soms puntvormig, tot vlamvormig en groter. De verse bloedingen zijn helderrood, de oudere donkerrood tot bruin gekleurd. Wat hun localisatie betreft, worden de meeste gevonden om en bij de macula, om de papil, doch zeer zeker treft men in de rest van de fundi, vooral in de periferie ook vaak bloedingen aan. Dat, zoals Gray zegt, de haemorrhagieën het eerst perifeer voorkomen en zich daarna meer centraal voordoen, is ons niet opgevallen. Ik geloof niet, dat wat hun localisatie betreft enige regel in de volgorde van ontstaan, is op te stellen.

Uit de vorm kan men hun ligging bepalen, nl. de ronde liggen in de diepere lagen, de vlamvormige in de zenuwvezellaag van de retina, en de zeer onregelmatig gevormde praeretinaal. Praeretinale bloedingen hebben we niet zoveel gezien, in tegenstelling met Hanum, Gray en La Russo, die ze vaker zagen, terwijl veel andere schrijvers o.a. Braun, ook slechts sporadisch praeretinale bloedingen vonden. In verschillende gevallen lijkt er een samenhang te zijn tussen de bloedingen en de vaten, dan ziet men de bloedingen tegen de vaten liggend, hetgeen zou passen in de aneurysma-opvatting van Ballantyne. In de meeste gevallen evenwel ziet men zulks niet.

Het aantal haemorrhagieën kan zeer uiteenlopend zijn. Wat het verdwijnen van de bloedingen betreft, menen we, dat, als er

resorbtie plaatsvindt, deze dan meestal wel zeer langzaam is, en zich uitstrekt over maanden, ofschoon we ook patiënten hebben gezien, waar de bloedingen in 4 weken tijds bijna alle zonder spoor na te laten, waren verdwenen, hetgeen naast anderen ook door Braun is waargenomen. Na enkele maanden vindt men vaak dezelfde bloedingen, meestal wat meer donkerrood getint, terug. Dit zal natuurlijk het beste te contrôleren zijn door foto's van dezelfde fundi met bloedingen op verschillende tijdstippen, hetgeen door Bedell is gedaan. Hij kwam tot de conclusie, dat er zelden een verdwijnen of een verminderen van de haemorrhagieën te constateren valt, hetgeen toch wel van belang is om aan te merken, vooral daar b.v. bloedingen bij neonati en andere retina-bloedingen als na een trauma in een paar dagen kunnen zijn verdwenen.

De exsudaten zijn kleinere of grotere witgelig gekleurde degeneratiehaardjes, welke meest zijn gelegen in het centrum van de fundus, gelijk reeds is aangegeven door Hirschberg, en wel om de macula tussen de arteria temporalis superior en inferior, in de diepere delen van de retina. Dit blijkt uit het feit, dat de retinavaten er meestal overheen lopen. Naast deze praedilectieplaats worden de exsudaten ook wel in de rest van de fundus aangetroffen; éénmaal zag ik in de periferie rondom verschillende kleine bloedingen, in een halve cirkel gerangschikte exsudaten. Om de papil worden ze ook nogal eens gevonden. Ze komen zowel enkel- als dubbelzijdig voor. De grotere exsudaten lijken te zijn ontstaan door het confluëren van de kleinere. Volgens Leber zou het mogelijk zijn, dat de exsudaten voortkomen uit de haemorrhagieën, daar men soms ronde haarden ziet, die ten dele uit bloed en ten dele uit exsudaat bestaan en ook wel zou men een wit exsudaat met rode zoom zien. Deze waarneming van Leber is nooit bevestigd, ikzelf heb het ook nimmer gezien.

Een enkele keer ziet men een vorm van R.D. die de indruk maakt van een retinitis circinata, een vorm, welke naar haar overeenkomst hiermee, door Hanum de circinoïde retinitis diabetica wordt genoemd. Vóór Hanum was door enige andere onderzoekers reeds gewezen op deze soms voorkomende circinata-achtige vorm van de retinitis diabetica.

Het spreekt vanzelf, dat bij het spiegelen van elke fundus gelet wordt op de toestand der vaten, en wel in het bijzonder bij diabetici, aangezien er reeds jaren een verschil van opinie bestaat omtrent het al of niet aanwezig zijn van arterio-sclerose als aetiologische

factor van de retinitis diabetica. Reeds in 1875 opperde Leber de mogelijkheid van eventuele vaatwandverandering als oorzaak, welke opvatting wordt gedeeld door Hirschberg in 1890, en later door andere onderzoekers. Anderson en Dodd zagen evenwel geen veranderingen aan de vaatwand, evenmin als verschillende latere schrijvers.

Patholoog-anatomisch vonden Mackenzie, Wagenmann, Hummelsheim & Leber en Hertel veranderingen van de vaatwand. Beauvieux en Pesme delen in 1923 mee, dat de haemorrhagieën alleen bestaan uit rode bloedlichaampjes zonder serum en zonder fibrine en dat ze vooral gelegen zijn in de korrellaag; dat de wanden van de venae en van de capillairen gedeeltelijk sclerotisch zijn, met hyaline afzetting in de tunica media en met vaak obstructie van het vat. De hyalinedegeneratie van de vaatwand vertoont niets karakteristieks voor diabetes, is dus gelijk aan die, welke we zien bij de gewone arterio-sclerosis senilis. De exsudaten liggen soms in zo'n nauw verband met de vaatwand, dat de grens tussen beide niet is te onderscheiden. De exsudaten zijn structuurloze massa's die de histochemische reactie geven van fibrine. Daarnaast vonden deze schrijvers exsudaten met cellen, welke in hun protoplasma korrels bevatten die de reactie gaven van neutraal vet, en andere die van lipoïd. In tegenstelling met bovengenoemde opvatting vond de Japanner Koyanagi geen sclerotische veranderingen, slechts bij de kleinere vaten af en toe een geringe wandverdikking en nergens een endotheelwoekering. Volgens deze schrijver bestaan de exsudaten uit een eiwitrijk transsudaat, vrij van fibrine. Arruga vond weer een arteriïtis obliterans en een sclerose der vaten.

Patholoog-anatomisch blijken dus de bevindingen uiteen te lopen. Klinisch zijn de meningen over de rol der vaatsclerose bij de R.D. nog veel meer verdeeld. Dit is begrijpelijk, daar bij de meeste van deze gevallen geen patholoog-anatomisch onderzoek heeft plaats gevonden.

Uit het voorgaande is het duidelijk, dat naast het zoeken in de fundus naar haemorrhagieën en exsudaten ook het letten op eventuele sclerotische vaatveranderingen van veel belang is. De symptomen van een sclerose zijn reeds genoemd, waarbij verwezen is naar Raehlmann, Gunn, Pines, Salus en Guist. Tussen de uitersten (Pines vond sclerose in al zijn gevallen van R.D. en Madders & Miller verklaren nooit sclerotische veranderingen te hebben gezien)

komt men alle overgangen in de literatuur tegen. Ik meen, dat de oorzaak hiervan is, dat de éne ophthalmoloog eerst spreekt van sclerose, als hij een duidelijk overkruisingsphaenomeen of een Salus of een Guist of een silver wire arterie e.a. ziet, terwijl de andere al spreekt van sclerose als hij niets anders vindt dan b.v. een minder doorzichtige wand op de plaats van overkruising, zodat het in eventuele publicaties aanbeveling verdient mede te delen, welke criteria door de schrijver zijn aangelegd.

Vraagstelling.

Om deze studie zo logisch mogelijk op te bouwen, zijn de verschillende problemen aan de orde gesteld en belicht met de gegevens uit de literatuur, om ze later in een apart hoofdstuk onder „Eigen Onderzoek” te toetsen aan datgene, wat ik bij mijn patiënten heb gevonden. Mijn mening omtrent de hier gestelde problemen vindt men in dezelfde volgorde terug onder „Eigen Onderzoek” (Hoofdstuk III).

I. Voorkomen van retinitis diabetica.

Heeft het nog wel enige betekenis om na te gaan, hoe het gesteld is met het percentsgewijs voorkomen van R.D. bij patiënten met diabetes? Te meer daar in chronologische volgorde uit de literatuur de navolgende getallen bekend zijn:

1903	Kako	16 %
1916	Leber	22 %
1921	Williamson	7 %
1921	Wagener en Wilder	14,6 %
1922	Grafe	13 %
1924	Anderson	15,4 %
1927	Spalding en Curtis	5,2 %
1927	La Russo	10 %
1930	Cambridge	4,8 %
1931	O'Donoghue	23 %
1932	Garréton	23 %
1932	Van Heuven	11,5 %
1932	Shepardson en Crawford	23 %
1933	Gray	13 %
1933	Dirion	19 %
1933	Kirby	35 %

1933	Gresser	38 %
1935	Folk en Soskin	33 %
1936	Mylius	16,5 %
1937	Braun	16,5 %
1938	Hanum	20 %
1938	Heinsius	20 %

Folk & Soskin menen de grote verschillen te moeten verklaren door het minder of het meer nauwkeurig onderzoek van de fundi door de verschillende onderzoekers.

II. Geslacht en retinitis diabetica.

Omtrent de verdeling van de R.D. over de geslachten heerst geen eensgezindheid. In 1916 zegt Leber, dat het overwegend de mannen zijn, die lijden aan R.D., hetgeen te verklaren zou zijn door het roken en het alcoholgebruik, welke opvatting in 1922 door Fuchs wordt gedeeld. In 1929 meent Elschmig, dat R.D. 2 à 3 maal vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen. Taubenhause en Wagener & Wilder vinden een gelijke verdeling over beide geslachten. In 1924 komt Anderson met een andere verdeling naar het geslacht en wel zag schrijver bij zijn patiënten met R.D. 40 % mannen en 60 % vrouwen, tot welke verhouding eveneens besluiten van Heuven in 1932 en Heinsius in 1938, in 1933 vindt Dirion een verhouding van 26 % mannen tegenover 74 % vrouwen, in 1937 Braun 35,1 % mannen tegen 64,9 % vrouwen en in 1938 Hanum 28 % mannen tegen 72 % vrouwen.

III. Leeftijd en retinitis diabetica.

Reeds Hirschberg wees in 1890 op het meest voorkomen van R.D. in de leeftijdsjaren tussen 50 en 60 jaar, welke mening werd bevestigd door Kako, Groenouw, Leber, Garrod, Wagener & Wilder, Fuchs, Foster Moore, Anderson, Gifford, Garréton, van Heuven, Bessière en Gresser. In het grote handboek van Duke-Elder van 1947 vinden we hetzelfde ten opzichte van de leeftijd nog aangegeven. De jongere patiënten met R.D. beneden de 40 jaar werden alle als uitzondering apart vermeld, hetgeen blijkt uit tabel I.

Hiertegenover staat de mening van Folk & Soskin, dat de leeftijd voor het ontstaan van R.D. geen rol speelt, terwijl Gray be-

Schrijver	Jaar v. Publicatie	Jongste Patiënt
Nettleship	1903	35 jaar
Leber	1916	31 jaar
Foster Moore	1920	39 jaar
Bardsley	1920	26 jaar
La Russo	1927	39 jaar
Cambridge	1930	19 jaar
O' Donoghue	1931	41 jaar
Adams	1932	22 jaar
Gray	1933	16 jaar
Dirion	1933	31 jaar
Zorab	1933	22 jaar
Taubenhaus	1935	21 jaar
Mylius	1936	37 jaar
Braun	1937	39 jaar

Tabel I.

Opgave van in de literatuur als uitzondering vermelde jongste patiënten met R.D.

weert, dat R.D. practisch niet voorkomt bij jonge diabetici, welke opvatting hij steunt op het niet vinden van retina-afwijkingen in het jaar 1933 bij 49 jonge diabetes patiënten beneden de 35 jaar. Onze mening omtrent de vraagstelling: Speelt de leeftijd een rol bij het ontstaan van R.D. vindt men onder „Eigen Onderzoek”.

IV. Duur diabetes en retinitis diabetica.

Eveneens een zeer belangrijke vraag is: Hoe is de verhouding van de duur van de diabetes ten opzichte van de frequentie van de retinitis diabetica. Ook hier is het Hirschberg, die in 1890 schreef, dat diabetes patiënten met een duur van de ziekte van 6—10 jaar, wel veranderingen zullen vertonen in de fundi van de ogen, welke mening wordt gedeeld door Groenouw in 1907, Garré-ton in 1932 en Kirby in 1933, die n.l. onder zijn patiënten met R.D. 70 % vond met een duur van meer dan 5 jaar. Waite & Beetham bevestigen eveneens de betekenis van de duur van de diabetes in 1935, evenals Braun in 1937, die vooral de R.D. vond

in de duurgroep van 6—10 jaar; Heinsius in 1938 meent, dat de duur, vooral ten opzichte van de bloedingen, een grote rol speelt. In 1941 wordt het belang er van nog weer bevestigd door Elwyn; Rosenbusch schrijft in zijn publicatie's van 1945 dat de leeftijd van de patiënten geen rol speelt, doch wel de duur van de diabetes. Duke-Elder wijst in zijn handboek ook op het belang van de duur, evenals Friedenwald in 1947. Hiertegenover staan de meningen van Kako in 1903, Folk & Soskin in 1935, Gray in 1933, die schrijven, dat de duur van de diabetes geen rol speelt bij het ontstaan van een R.D.

V. Lens en retinitis diabetica.

Daar alle diabetes patiënten werden gespiegeld bij verwijde pupil, drongen lensveranderingen, zoals spaken, „needles” etc. zich als het ware aan de onderzoeker op, reden waarom eventuele lensafwijkingen bij diabetes patiënten met en zonder retinitis zorgvuldig werden genoteerd. De uitkomsten zijn in het hoofdstuk „Eigen Onderzoek” samengevat.

Waite & Beetham vonden in 1935, dat spaakvorming bij diabetici zonder en met R.D. in gelijke verhouding voorkwam, terwijl ze 4 % cataracta diabetica vonden, zoals aangegeven is in 1934 door O'Brien. Braun vond onder 800 patiënten met diabetes slechts 4 × een cataracta diabetica. Overigens zijn wij in de door ons gebruikte literatuur omtrent R.D. vrijwel geen mededelingen betreffende lensafwijkingen tegengekomen.

VI. Visus en retinitis diabetica.

Enkele schrijvers noemen in hun artikelen terloops de visus bij patiënten met R.D., in die zin, dat de visus meestal weinig er door wordt beïnvloed, tenzij de bloedingen en exsudaten zich voordoen in of vlak bij de macula, waardoor een aanmerkelijke visusvermindering kan optreden, terwijl meer perifeer gelegen haemorrhagieën en exsudaten de patiënt geen last veroorzaken. Riemer vindt in 1944 naar aanleiding van zijn statistisch onderzoek van 1176 blinden omtrent de aetiologie van deze blindheid, de diabetes in 3,8 % als oorzaak. Ter vergelijking is het interessant te vermelden, dat trauma in 5,2 %, neoplasmata in 1,5 %, tuberculose in 1 %, gonorrhoe in 2,7 %, lues in 10 % van genoemde blinden de oorzaak bleek te zijn. Hieruit mogen wij con-

cluderen, dat diabetes van zeer veel belang is voor de ophthalmologen, alleen al om de visusvermindering die het gevolg van deze ziekte kan zijn.

VII. Retinitis proliferans en retinitis diabetica.

Zoals reeds eerder is vermeld onder de Historische Inleiding is het Manz in 1876 geweest, die deze aandoening het eerst heeft beschreven, naar aanleiding van het ziektebeeld der recidiverende juveniele glasvochtbloeding. De naam retinitis proliferans wordt later ook gebruikt voor praeretinale bindweefselproliferatie na haemorrhagieën, welke aandoening nog wel eens wordt gezien bij de diabetes patiënten. In 1916 spreekt Leber ook van glasvochtbloedingen, langzame bindweefselproliferatie en vaatnieuwvorming in het glasvocht bij diabetici. Raia in 1922 meent, dat het bindweefsel van de adventitia van de vaten op de papil na irritatie door het bloed, geactiveerd wordt en gaat prolifereren. Er moet volgens Raia een ons onbekend agens zijn dat dit bewerkstelligt, want bloed in het glasvocht verdwijnt vaak zonder een spoor na te laten. In hetzelfde jaar 1922 meent Würdemann, dat een trauma, al is het maar een klein, er aan moet voorafgaan. Oguchi zegt, dat de retinitis proliferans niet alleen ontstaat uit het bindweefsel van de adventitia van de vaten, doch dat ze ook kan zijn het gevolg van een gliawoekering, uitgaand van het steunweefsel van Müller, door mechanische prikkeling, ofschoon de schrijver toegeeft, dat de gliawoekering van ondergeschikt belang is. Gaan we de literatuur na, dan komt de retinitis proliferans in een niet te verwaarlozen percentage voor. Kako vond op 57 R.D. patiënten $4 \times$ een retinitis proliferans, Dirion $2 \times$ op 58 R.D. patiënten. Elwyn meent, dat retinitis proliferans beperkt voorkomt, Hanum trof 7 % retinitis proliferans aan onder zijn patiënten met R.D. Kirby daarentegen zag ze slechts $1 \times$ op 89 R.D. patiënten. Lawrence spreekt in 1943 van een klein deel, dat retinitis proliferans krijgt. Als oorzaak wordt door Gray aangenomen een geïnfecteerde embolus, welke een endarteriïtis geeft met een praeretinale bloeding, een mening, welke Gray steunt op de waarneming, dat al zijn zeven patiënten met retinitis proliferans lijdend waren aan gangraen. Hanum vond slechts $4 \times$ gangraen onder zijn 12 patiënten, terwijl in de andere publicaties niet over gangraen wordt gesproken. De patiënt van Chaillous vertoonde een bloeddruk van 240/80,

en Hanum vond slechts 1 $\times$ onder zijn 12 patiënten een lage bloeddruk, en verder vaak arterio-sclerotische verschijnselen; ook de patiënt van Struble had een maligne hypertensie en een arterio-sclerose. Waite & Beetham menen eveneens te doen te hebben met zieken met een cardio-vasculaire-renale complicatie. Naar aanleiding van de leeftijd merkt Dirion op, dat de retinitis proliferans zelden voorkomt vóór 35 jaar, welke mening ook Schmid is toegedaan, terwijl Hanum als ondergrens opgeeft 49 jaar.

VIII. Exsudaten en retinitis diabetica.

Afgezien van de opmerking van Leber, dat de exsudaten zouden kunnen ontstaan uit haemorrhagieën, op grond van de waarneming, dat hij plekjes in de retina vond die gedeeltelijk haemorrhagie en gedeeltelijk exsudaat zouden zijn, welke vondst evenwel door niemand is bevestigd, is er geen hypothese omtrent hun ontstaan geponeerd. Bedell toonde bovendien met zijn fotografische fundus-studies aan, dat de exsudaten niet ontstaan uit de haemorrhagieën.

IX. Aetiologie van de retinitis diabetica.

Omtrent de oorzaak van de R.D. tast men nog in het duister. Verschillende onderzoekingen en publicaties zijn hieromtrent gedaan, en vele hypothesen opgesteld.

1. **Stofwisseling.** Het ligt voor de hand, dat onze gedachten het eerst uitgaan naar de grondziekte, de diabetes, met zijn metabolische verschijnselen en producten, waarvan ik de glycosurie en de hyperglycaemie heb kunnen nagaan.

a. *Glycosurie.* Vooral bij de oude schrijvers werd hieraan veel betekenis toegekend, aangezien dit het enige objectieve verschijnsel was, dat men kende bij diabetes. Bovendien zou een glycosurie een prikkeling van de nieren kunnen geven, welke dan secundair een retinitis zou kunnen bewerkstelligen, doch volgens Umber zal een glycosurie niet een nierfunctie-beschadiging kunnen veroorzaken (Braun).

b. *Hyperglycaemie.* Daar we bij een diabetespatiënt constant een hogere bloedsuikerwaarde hebben dan bij een normaal individu (Joslin immers geeft als nuchtere bloedsuikerwaarde van een normaal individu 100 mgr. per 100 cc bloed aan), is de vraag of deze hyperglycaemie de oorzaak kan zijn van de R.D. zeer zeker gerechtvaardigd. Waite & Beetham, Hanum, en Adler wijzen deze ver-

onderstelling van de hand, terwijl Braun, Agathston en Elwyn de hyperglycaemie als primaire oorzaak opvatten. Braun meent, dat een hoger bloedsuikergehalte een minderwaardigheid van de retina geeft, waardoor een andere schadelijkheid kan inwerken; Agathston stelt de hyperglycaemie verantwoordelijk voor de vaatwandverandering en Elwyn meent, dat de hyperglycaemie een locale circulatie-stoornis geeft, met verwijding van de prae-capillairen en de post-capillaire venae, waardoor verlangzaming van de bloedstroom optreedt en uittreding van rode bloedlichaampjes per diapedesin kan plaatsvinden; blijft de diabetes langere tijd bestaan, dan komen er door de slechte voeding van het weefsel secundaire veranderingen in de vorm van lipoïde en hyaline degeneraties bij.

c. *Kunnen de afbraakproducten van de vetstofwisseling, β oxyboterzuur en de daaruit ontstane producten, aceton en diaceetzuur de oorzaak zijn van R.D.?* Het is duidelijk, dat in de vóór-insulinetijd, de tijd, waarin veel acetonurie en coma voorkwam, de gedachten gegaan zijn in die richting, waarin de ketonen als veroorzaker van de R.D. werden beschouwd. De ketonen immers zijn ook de oorzaak van een coma door hun toxische invloed op het centrale zenuwgestel, en waar de retina een deel der hersenen is, ligt het voor de hand, dat deze ketonen werden beschouwd als de verwekkers van de R.D. Het is vooral Leber geweest, die het eerst de aandacht heeft gevestigd op deze stoffen. In 1922 vindt Grafe bij elke patiënt met R.D. een acetonurie. In 1938 ziet Hanum bij zijn patiënten met R.D. 38 % acetonurie en bij de diabetes patiënten zonder R.D. 40 %.

d. *Kan een hypercholesterinaemie de oorzaak zijn van een R.D.?* De lipoïden komen in het bloed voor in verschillende vormen en wel als neutraal vet, als phosphorlipoid, als cholesterine e.a., welke cholesterine voorkomt als vrij cholesterine en gebonden met een vetzuur als cholesterine-ester. In dit onderzoek heb ik me alleen beziggehouden met de cholesterine, zoals ook reeds uit de vraagstelling blijkt. Ongeveer 70 % van de totale hoeveelheid cholesterine is in het bloed aanwezig als ester. Het is gebleken, dat de hoeveelheid cholesterine een maat vormt van de totaal aanwezige lipoïden. De totale hoeveelheid cholesterine wordt opgegeven als te zijn bij normalen van 200—250 mg % (Allen — Barker — Hines). Door de goede contrôle van de diabetespatiënten, alsook door de invoering van de insuline, is het cholesterinegehalte in het bloed over het algemeen lager geworden.

Een hypercholesterinaemie van boven de 400 mg % wordt niet veel meer gezien, al kan bij coma-patiënten het cholesterinegehalte flink stijgen. Ook de tegenwoordige dieetmethode van veel koolhydraten en weinig vet, houdt het ontstaan van een hypercholesterinaemie tegen.

Er zijn slechts weinig publicaties gedaan omtrent het cholesterinegehalte van het bloed bij R.D. patiënten. Cammidge vond onder 6 R.D. patiënten 4 met een hypercholesterinaemie, Bessière onder 23 slechts 3. Om onbekende redenen heeft cholesterine een zekere affiniteit tot de oogorganen (b.v. xanthelasmata van de oogleden, de lens e.a.). Het af en toe aanwezig zijn van cholesterine in de exsudaten doet bovendien ook denken aan de hypercholesterinaemie als oorzaak van de R.D.

2. **Insuline.** Kan insuline het ontstaan van een R.D. in de hand werken? Ehrmann vond bij enkele in coma gestorven en met hoge insulinedoses behandelde diabetespatiënten bloedingen in het cerebrum, onder de pia, in de nieren, in de maag en in de darmen. Poyales meende bij vaak inspuiten van kleine hoeveelheden insuline meer bloedingen te zien in de retina. Van Heuven kon de ongunstige werking van insuline op het oog niet aannemen, gezien het grote aantal patiënten, dat wordt ingespoten, en het niet vinden van meer bloedingen na insuline-injecties. In 1935 hebben Taubenhauz en ook Braun het percentage R.D. vergeleken van de vóór-insulinetijd met de na-insulinetijd; zij vonden geen verhoging van het percentage R.D. Volgens de grote insulinekenner Umber (zie Braun) zou insuline onschuldig zijn ten opzichte van de retina-bloedingen. Bij patiënten, die jaren lang insuline gebruiken, blijft de fundus ophthalmoscopisch intact. Ook Waite & Beetham menen geen correlatie tussen insuline en haemorrhagieën te mogen aannemen. In 1944 zegt Parsons in zijn boek, dat insuline geen ongunstige werking heeft op R.D. en in 1947 lezen we bij Zeeman, dat slechts grote onphysiologische doses insuline, zowel een oogdrukstijging als een oogdrukdaling zouden kunnen veroorzaken, welke hun verklaring vinden niet in de insuline, doch in de conserveringsmiddelen ervan.

3. **Nierfunctiestoring.** De ophthalmoscopisch een weinig op elkaar gelijkende beelden van de retinitis albuminurica en de retinitis diabetica, hebben al spoedig de mening doen postvatten, dat beide aandoeningen dezelfde oorzaak hebben, die gelegen is in de nieren. Als men evenwel wat meer R.D. heeft gezien, komt

men tot de overtuiging dat het naar kleur, rangschikking, localisatie en vorm van de exsudaten een geheel ander beeld is dan dat van de R.A., temeer, daar men bij R.D. altijd mist het oedeem van de papil en van de retina, alsook de stervormige rangschikking van de exsudaten om de macula. Komt er wel oedeem van de retina voor, dan heeft men niet meer te doen met een zuivere R.D., doch met een mengvorm van R.D. en R.A. Ik meen, dat deze twee beelden meestal ophthalmoscopisch zijn te differentiëren, althans als men meerdere heeft gezien. Bij de oudere schrijvers ging het, wat de nierafwijking betrof, vooral om de vraag: „Bevat de urine wel of niet eiwit”, waarbij geen rekening werd gehouden met een eventuele cystopyelitis, met katheter-urine en dgl. Inderdaad zijn er, zoals reeds uit de inleiding blijkt, verschillende oude schrijvers die een R.D. diagnostiseerden zonder een albuminurie. Het spreekt vanzelf, dat we op grond van een albuminurie niet een nierfunctiestoring mogen aannemen, temeer daar men bij een diabetespatiënt nogal eens een albuminurie aantreft zonder te maken te hebben met een storing van de nierfunctie.

Uit de literatuur omtrent R.D. blijkt, dat er nog weinig is gelet op een eventuele nierfunctiestoring bij R.D. patiënten. Wel vindt men mededelingen omtrent het al of niet positief zijn van de eiwitreactie, en deelt b.v. Grafe mee, dat hij bij 24 R.D. patiënten 21 maal vormelementen in de urine vindt. Voor het overige kunnen we de onderzoekers in 2 groepen splitsen. De ene groep (Kako, La Russo, Crocco, Koyanagi, Belgeri, Waite and Beetham e.a.) zegt, dat een R.D. niets met een eventuele nierstoring te maken heeft; de andere groep (Shepardson and Crawford, Spalding and Curtis, Duke-Elder, O'Donoghue, Onfray, Taubenhaus e.a.) meent, dat een nierlijden van zeer veel belang is voor het ontstaan van een R.D. Volgens Bessière is zelfs elke R.D. patiënt met exsudaten een nierpatiënt, en is er in zo'n geval geen verschil tussen een R.A. en een R.D.

Beauvieux en Pesme menen, dat de haemorrhagieën van een R.D. een diabetogene oorzaak hebben en dat de exsudaten van nephritische oorsprong zijn.

4. **Hypertensie.** Het is Volhard geweest, die op een congres in Wiesbaden als axioma stelde: „Zonder hypertensie geen R.D. bij diabetes patiënten.” Reeds eerder had Volhard de aandacht gevestigd op zijn angiospasmus-theorie, waarmee hij het ontstaan van een R.A. verklaarde door een functionele spasmus van de

vaten, welke zou leiden tot een ischaemie, eventuele vaatwandveranderingen e.a.

Veel onderzoekers menen, dat diabetici neigen tot een hypertensie. Volledigheidshalve zij gememoreerd, dat volgens Fischer het gebruik van de bloeddrukmeter eerst behoorlijk is toegepast na 1907; daarvóór slechts af en toe voor klinische doeleinden. Kylin vindt in een groep diabetici bij 39 % een hogere bloeddruk dan bij normale personen van dezelfde leeftijd. Major (zie Joslin) vindt bij diabetici tot 35 jaar de bloeddruk iets lager dan normaal, doch na het 40ste jaar is de bloeddruk hoger bij diabetici dan bij normalen, welk verschil steeds groter wordt bij het voortschrijden van de leeftijd. Ook Nieveen vindt tot 35 jaar geen hypertensie, daarna wel; hij concludeert, dat hypertensie bij diabetici frequenter lijkt te zijn dan bij niet-diabetici.

De moeilijkheid blijft om de hypertensie als zodanig gescheiden te houden van de hypertensie met arterio-sclerose, wil men de opvatting van Volhard beoordelen. De mening: „geen R.D. zonder hypertensie” heeft veel aanhang gevonden. Grafe zag onder zijn 80 R.D. patiënten slechts 2 zonder een hypertensie, Schieck in 1921 stelde de bloeddrukverhoging eveneens op de voorgrond, evenals Altnow, Spalding and Curtis, Lange, Van Heuven en Hulst, Lichtwitz, Garréton, Arruga en Gresser. Lange concludeerde in zijn artikel, dat de haemorrhagieën een gevolg zijn van de hoge bloeddruk en niet van arterio-sclerotische veranderingen, daar hij bij een contróle-groep met arterio-sclerose zonder hypertensie geen haemorrhagieën zag. Van Heuven en Hulst zagen bij 15 R.D. patiënten 15 maal hoge bloeddruk en ook Arruga, Garréton en Spalding and Curtis zagen geen R.D. zonder hypertensie. Naast deze uitgesproken groep van onderzoekers is er een groep, die in een groot percentage van de R.D. patiënten een hypertensie vonden, bijv. Pillat bij meer dan 90 %. Niettemin achtte hij de opvatting van Volhard over arteriospasmus onjuist; het opvallende verschil in kaliber tussen de arteriën en de venen van het netvlies schreef hij toe aan een verbreding van de venen, niet aan een versmalling der arteriën. Onfray vond bij 86 % van zijn R.D. patiënten een hypertensie, Hofe bij 87 %, Wagener and Wilder bij 66,8 %, Taubenhauß bij 57 %. Volgens Belgeri en Dirion is er meestal een hoge bloeddruk bij de R.D. patiënten. Crocco neemt, onafhankelijk van een wel of niet verhoogde tensie, een spastische genese aan.

Uit vorenstaande blijkt dus, dat Volhard veel aanhangers heeft gevonden. Hiertegenover staat de mening van een grote groep onderzoekers, dat weliswaar hypertensie bij R.D. vaak voorkomt, doch dat zij anderzijds zo vaak wordt vermist dat zij onmogelijk als de oorzaak der retinitis kan worden aangemerkt. La Russo vond bijv. slechts $5 \times$ een verhoging van de druk onder 24 R.D. patiënten. Gray $34 \times$ onder 66 patiënten, terwijl in 1935 Koyanagi de uitspraak van Volhard volkomen afwijst, daar hij slechts bij $\frac{1}{3}$ deel een pathologisch te hoge druk zag. Ook volgens Elwyn, Waite and Beetham en Hanum is hypertensie niet als de oorzaak te beschouwen. Braun vindt het geheel nog onbevredigend, doch meent, dat men niet mag aannemen, dat hypertensie de oorzaak is. Ofschoon Mylius (7 op de 59) en Folk and Soskin (8 op de 35) maar weinig patiënten hebben met lage druk, menen ze toch, dat de verhoging van de druk niet in aanmerking komt als oorzaak van de R.D.

5. Arterio-sclerosis. Gezien het voorkomen van de R.D. op hogere leeftijd, vooral vroeger, is de arterio-sclerose door veel onderzoekers beschouwd als de aetiologische factor voor het ontstaan van de R.D., ofschoon men ook kan beweren, dat de arterio-sclerose bij de leeftijd behoort, en dat men haar dus niet zonder meer als oorzaak mag aannemen. Dat arterio-sclerosis vasorum retinae patholoog-anatomisch gezien wordt bij R.D., is reeds eerder meegedeeld; zij blijkt heel duidelijk uit een praeparaat van Prof. Rochat, dat door hem welwillend voor reproductie werd afgestaan (fig. V).

Volgens Joslin geeft het langer behept zijn met diabetes meer kans op het verkrijgen van arterio-sclerose. Warren (zie Joslin) vond bij een duur van de diabetes van 10 jaar nog practisch geen, doch bij een duur van 10—20 jaar 41 % sclerose. Klinisch weerspiegelt zich dit in de dood door arterio-sclerose nl. in de Naunyn-periode 17 % en in de Best-periode 67 %, terwijl tegelijkertijd de dood door coma is gedaald van 63 % tot 6 %. Vooral de coronair-thrombose en de angina pectoris zijn toegenomen, als men deze 2 perioden in de diabetesbehandeling vergelijkt. Dit alles met 't gevolg, dat volgens Joslin de gemiddelde leeftijd is gestegen van 44,8 jaar tot 62,8 jaar.

Het is gebleken, dat bij diabetespatiënten meer sclerose voorkomt dan bij contrôlepatiënten van dezelfde leeftijd, welke neiging bovendien toeneemt met de duur van de diabetes. Volgens Licht-

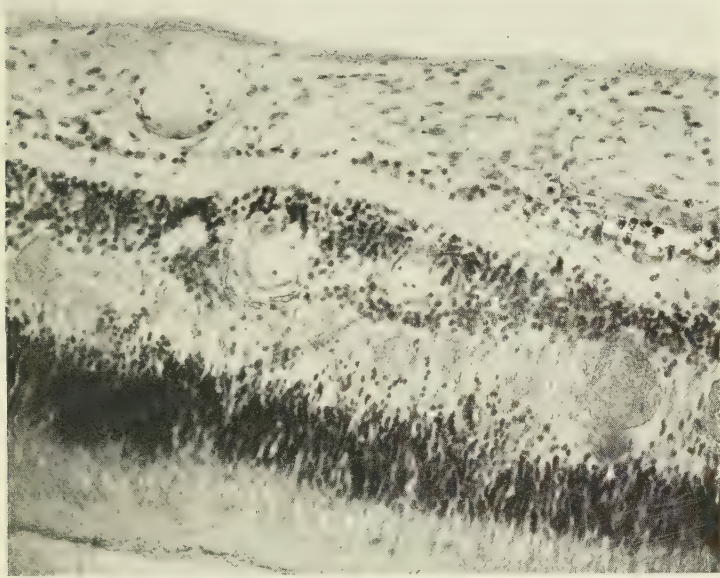


Fig. V.
Retinitis diabetica.

witz (zie Braun) zou de sclerose bij diabetici vroeger optreden dan bij normalen. Het voorkomen van sclerose bij diabetici is niet alleen te verklaren door de ouderdom, doch volgens Joslin komt hier nog een diabetogene toxische factor bij. Volgens Warren moet de oorzaak gezocht worden in de schommelingen van het bloedsuikergehalte. Leary kon bij konijnen arterio-sclerose opwekken door ze cholesterine te voeren. Een optimistisch geluid laat Rabinowitsch horen, als hij opmerkt, dat goede contrôle van de diabetes en het zich streng houden aan de voorschriften, de vroegtijdige sclerose zal kunnen voorkomen. Klinisch blijkt, dat de arterio-sclerose bij diabetespatiënten zich vooral demonstreert in de benen en in het hart. Bovendien worden we gerustgesteld door de mededeling van Rud en Møller, die nl. bij 20 patiënten met arterio-sclerotische hersenverschijnselen niet éénmaal een sclerose van de retina vonden, en bij 155 patiënten van 45—65 jaar met arterio-sclerotische symptomen van het cardio-vasculaire systeem slechts $6 \times$ een arterio-sclerose van de retina. Waite and Beetham zagen niet meer sclerose van de arteria centralis retinae bij diabetes- dan bij niet-diabetes-patiënten.

Na deze korte oriëntatie wordt medegedeeld, wat de oogartsen denken en publiceren omtrent de sclerose als oorzaak van de R.D. Zoals we reeds eerder opmerkten is het gewenst voor de beoordeling van de gevonden veranderingen aan de retinavaten, te vermelden, op grond waarvan men heeft besloten tot een sclerose van deze vaten. Persoonlijk heb ik slechts hiertoe geconcludeerd, als één of meerdere van de navolgende symptomen aanwezig waren, nl. een Gunn, een Salus, een Guist, silver wire arteriën en een perivasculitis arterio-sclerotica, aangezien mij de symptomen van Pines, de copper wire arteriën, de foutieve verhouding van de arterie en de vena en de veranderde reflexbreedte te persoonlijk geleken om ze te kunnen gebruiken in deze beschouwingen. Dit laatste is één der redenen, waarom de percentages van sclerose van de retinavaten bij de verschillende schrijvers zo zeer uiteenlopen. Zonder op volledigheid aanspraak te willen maken, willen we verschillende schrijvers noemen, die arterio-sclerose aannemen als oorzaak van de R.D., opgesomd in chronologische volgorde. Onfray vond in 1918 bij 86 % van zijn R.D. patiënten een sclerose en nam dit als oorzaak aan, Foster Moore, Garrod, Adams, Burger, Altnow (al zijn R.D. patiënten hadden een sclerose), Grafe, Spalding and Curtis, Gifford, Cohen, Gray, Belgeri (bijna

alle patiënten hadden een sclerose), van Heuven en Hulst, Rosenberg (deze schrijver spreekt zelfs niet van R.D., doch van een oogaandoening bij diabetes mellitus), Garréton, Kirby, Dirion, Wagener & Wilder (in 1921 schrijven ze, dat primair zijn de pathologische veranderingen van de vaten, in 1934 spreken ze van het vaak voorkomen van de R.D. met arterio-sclerotische afwijkingen), Pillat (90 % heeft een sclerose en een hypertensie), Hofe (het niet vinden van sclerose zegt niets omtrent het niet aanwezig zijn), Agathston (meent vooral te doen te hebben met een sclerose van de capillairen en de venae. Schrijver onderzocht 25 retinae, 9 hadden een fibrosis van de intima, doch al zijn sectie-patiënten hadden ook nierafwijkingen), Doggart, Parsons (schrijft: „vasculaire degeneratie wordt ook vaak als oorzaak genoemd”), Duke-Elder (vaak bij vasculaire sclerosis, een groot deel heeft bovendien nog renale afwijkingen). O'Donoghue spreekt van nier- en vaatveranderingen, in welke opvatting hij gesteund wordt door Shepardson and Crawford en door Gresser (deze vond nl. behalve arterio-sclerosis retinae, bij $23\frac{1}{2}$ % een complicatie met nephritis). Het spreekt vanzelf, dat tegenover deze genoemde groep van onderzoekers veel schrijvers menen, dat, ook al vinden ze wel eens meer sclerotische vaatveranderingen bij R.D. dan bij gewone diabetici, de arterio-sclerose niet aangenomen kan worden als de veroorzaker van de R.D.. In 1903 zag Kako zelden vaatveranderingen bij zijn R.D. patiënten, ook volgens Leber ontbreken in alle ongecompliceerde gevallen ophthalmologisch zichtbare vaatafwijkingen. Eveneens kunnen de navolgende schrijvers de sclerose niet als oorzaak erkennen: Hawthorne, Elschnig, Koyanagi, Folk and Soskin (vonden slechts geringe sclerotische veranderingen, en maar weinig vaker dan bij gewone diabetici), Waite and Beetham (deze schrijvers vonden sclerose niet meer dan bij normale diabetes-patiënten), Braun (zegt, dat er nog geen duidelijk inzicht is), Mylius, Hanum (bij zijn R.D. patiënten vindt hij slechts 11 % met een sclerose), Elwyn, Altnow (meerdere hebben een sclerose, doch andere patiënten met R.D. weer niet), Zeeman (begeleidende vaat- en nierziekte kunnen het fundusbeeld compliceren). Uit het bovenstaande blijkt duidelijk, dat er zeer zeker nog geen eensgezindheid bestaat omtrent de vraag, of de arterio-sclerose als de oorzaak mag worden beschouwd van de fundusafwijkingen die bij patiënten met R.D. worden gevonden, en dat verder onderzoek dus zeer wenselijk is.

6. **Capillaire Fragiliteit.** Hoe is het gesteld met de capillaire fragiliteit bij de diabetici zonder en bij die met R.D.? In hoeverre we te maken hebben met een abnorme fragiliteit, dan wel met een verhoogde permeabiliteit van de capillaire wand, is niet uit te maken. Of het dus is een bloeding per rhexin, dan wel per diapedesin is een niet positief te beantwoorden vraag, al spreekt Shanno in een artikel in 1947 over het inspuiten intracutaan van 0,04 cc van een kleurstof volgens Mc. Marter, waaruit, als de spreiding na $\frac{1}{4}$ uur $\frac{3}{4}$ inch is, valt te concluderen tot een verhoogde lymphestroom, en dus tot een toename van de capillaire permeabiliteit. Verschillende methoden voor de bepaling van de capillaire fragiliteit zijn aangegeven, welke allen in principe neerkomen op het verhogen van de capillaire druk. Deze kan worden verkregen door stuwung in de capillairen, hetzij door een negatieve, hetzij door een positieve druk van de omgeving. In het verloop van dit verslag zal men inplaats van vacuum steeds zien gebruiken de minder juiste uitdrukking „negatieve druk”, zulks in tegenstelling met „positieve druk”, ofschoon natuurlijk het woord vacuum alleen het juiste is. In 1907 vroeg Hecht zich af, welke grootte van geweld nodig is om doortreding van bloed door de capillaire wand per rhexin of per diapedesin te verkrijgen. Hij gebruikte voor dit doel een kopglas, waarin hij een negatieve druk opwekte, waardoor een veneuze stase optreedt met verhoging van de intracapillaire druk en uittreding van bloed. De uitslag van deze proef bleek afhankelijk te zijn van de leeftijd van de patiënt en van de huidplaats welke men gebruikte. Bij een pasgeboren kind heeft men nl. een veel hogere negatieve druk nodig, en eveneens b.v. aan de voetzool. Aan Hecht bleek reeds, dat scarlatina één week, nadat het exantheem niet meer duidelijk is, een afgenomen resistentie van de capillairen veroorzaakte. In 1909 komt Rumpel tot dezelfde conclusie langs de weg van de positieve druk, nl. met de stuwband van Bier. Rumpel merkt dit aan als van diagnostische betekenis voor een scarlatina sine exantheme. Nadien hebben nog vele onderzoekers de capillaire weerstand bepaald, hetzij met de negatieve, hetzij met de positieve druk-methode. Eerst in 1929 is het de Silva Mello, die het idee van Hecht weer naar voren brengt met zijn capillairresistometer, bestaande uit een kopglas in verbinding met een zuigpomp en een manometer, om de kwetsbaarheid van de capillairen te bepalen. Borbély bepaalt de druk, die nodig is om met een kopglas van 2 cm diameter gedurende 1 minuut

1 of 2 petechiën op te wekken, de zogenaamde „Kritische druk”. Deze wisselt naar de plaats van opzetten van het kopglas (onder de clavicula b.v. is de druk laag, onder de voet is ze hoog). In Amerika werd de gedachte van Hecht gemodificeerd door Dalldorf, die een kopglas van 1 cm diameter gebruikte. Bij normale mensen vond hij een gemiddelde negatieve druk van 30—40 cm Hg voor het verkrijgen, na 1 minuut, van 1 petechie. Dalldorf meende, dat deze methode kon worden gebruikt voor het aantonen van een subclinisch scorbuut. In 1938 gaf Jersild een handigheidje aan, door de zuigklok te verbinden met de kwikzuil van een bloeddrukmeter. Hij gebruikte een kopglas van 2 cm diameter en een tijdsduur van 1 minuut om 1 of 2 petechiën te verkrijgen. Ook Elliot gaf de voorkeur aan de negatieve druk-methode, evenals Brown, die bij pasgeborenen waarden van 50—60 cm, en bij ouderen van 20 cm negatieve druk als normaal aangaf, terwijl hij een druk van 5—10 cm Hg absoluut abnormaal noemde. Deze resistometer van Brown wordt in het boek van Allen, Barker and Hines nog apart genoemd in 1946.

Naast deze aanhangers van de negatieve druk-methode, heeft ook de positieve druk-methode veel beoefenaren gekregen. Zoals reeds eerder gezegd, was het Rumpel, die hier het eerst op wees, naar aanleiding van de toevallige vondst van petechiën bij het doen van vena-puncties bij roodvonk patiënten. Leede gaf in 1911 als methode aan een positieve druk van 45—60 mm kwik gedurende 5—20 minuten. Hess bewees de „weakness” van de vaatwand in het beginstadium van scorbuut met zijn positieve capillaire resistentie-test bij een druk van 90 mm kwik, gedurende 3 minuten, in tegenstelling met b.v. haemophilie, waar de test negatief was. Met sinaasappelsap zag Hess een grote verbetering van de scorbuut en ook van de test. Een zeer lezenswaardig artikel verscheen in 1921 van de hand van Stephan over de verhoogde doorlaatbaarheid van de capillaire wand, door hem genoemd het „endothelsymptoom”, welk „endothelsymptoom” bij meerdere ziekten voorkomt, verder niet samenhangt met de toestand van het bloed, doch slechts met die van de vaatwand. Als oorzaak gaf Stephan aan een directe beschadiging (b.v. door een gif, toxinen, stofwisselingsproducten, medicamenten, kwalitatieve en kwantitatieve voedingsinsufficiëntie), een indirecte beschadiging (b.v. door hormoon-werking) van de vaatwand en een capillaire tonusstoring door een sympathicus-aandoening. De methode van

Göthlin, die veel wordt gebruikt, berust op het stuwen van de armvaten met een druk van 30 mm kwik en van 50 mm kwik, beide gedurende 15 minuten, is dus zeer tijdrovend. Wright nam de druk tussen de diastolische en systolische bloeddruk in en gebruikte deze methode bij de C-avitaminosen. Van Franse zijde zijn het vooral Levrat en Paufigue, die de Rumpel-Leede toepassen en wel gedurende 5 minuten bij een druk, welke 10—20 mm ligt beneden de systolische druk, doch die niet boven de 140 mm kwik komt. Volgens deze methode is een aantal petechiën van 1—10 als fysiologisch te beschouwen. Uit de publicatie van Goedbloed in 1948 bleek diens voorkeur voor de methode van Göthlin.

X. Therapie van de Retinitis Diabetica.

Als we terugdenken aan het artikel van Riemer en ons indenken, hoezeer het gezichtsvermogen wordt gestoord door een bloeding in de macula of in het glasvocht, wordt het duidelijk, dat een therapeutische beïnvloeding van deze bloedingen van grote waarde zou zijn. Elke nieuwe vinding op dit gebied moet dan ook worden geprobeerd, om het steeds dreigende gevaar van blindheid af te wenden. Het spreekt vanzelf, dat men na het invoeren van de insuline de grote hoop koesterde, dat hierdoor de R.D. zou verbeteren, in ieder geval in frequentie zou teruglopen. Helaas is deze hoop in rook vervlogen. Door het ouder worden van de diabetici en door de langere duur van de diabetes door de insuline en de betere dieetbehandeling, is het percentage R.D. onder de diabetes patiënten zelfs gestegen. Grafe meende in 1924, dat insuline een verbetering zou geven. Chauffard schreef in 1926, dat de exsudaten na enkele weken insuline-gebruik zouden verminderen. Hij ging hierbij van de veronderstelling uit, dat de insuline niet alleen het lipoid gehalte van het bloed gunstig zou beïnvloeden, maar ook dat van de plaatselijke weefseldepôts. Na deze twee publicaties komt men dit geluid in de literatuur evenwel niet meer tegen.

Cambridge vond een verlaagd Ca- gehalte van het bloed van R.D. patiënten, en meende op grond hiervan een gunstige werking van calcium-therapie te mogen verwachten.

Andere schrijvers evenwel vonden een normaal calcium-gehalte (Lawrence, Madders and Miller en Waite and Beetham), zodat ook deze hoop de bodem werd ingeslagen.

Ook leest men bij verschillende schrijvers, dat het noodzakelijk

is, dat de patiënten zich streng houden aan de voorschriften van interne zijde gegeven, zonder dat hierdoor evenwel een verbetering van de R.D. valt op te merken. Doggart zegt in 1943 nog, dat hij nooit enige verbetering zag, ook niet als de R.D. patiënt zich streng hield aan zijn gegeven voorschriften. Kortom voor enkele jaren was de therapie volkomen machteloos, een verzuchting, die o.a. Braun in 1937 slaakte.

In 1936 begon het, wat de behandeling van de capillaire bloedingen betreft, een beetje te lichten, toen n.l. de publicatie verscheen van Rusznyak en von Szent-Györgyi omtrent de door hen uit de citroen geïsoleerde stof citrine, welke, aangezien deze de permeabiliteit van de endotheelcellen van de capillairen gunstig beïnvloedt, door de schrijvers werd aangeduid met de naam vitamine P, daar ze bovendien een op vitamine gelijkende werking bezit.

De onderzoekers kwamen op dit idee, daar ze bij de vasculaire vorm van haemorrhagische diathese geen succes zagen met ascorbinezuur en wel met het vitamine C rijke praeparaat van de paprica en het citroensap, zodat er dus nog een andere stof in de vrucht aanwezig moest zijn, van welke stof (citrine) ze 2 gr. uit 250 kg citroen konden verkrijgen.

Terwijl ze met vitamine C geen verbetering kregen van de capillaire resistentie, gelukte het wel de doorlaatbaarheid van de wand te verbeteren met citrine-injecties. De werkzaamheid van citrine werd experimenteel aangetoond met 2 groepen Guinese biggetjes, welke op scorbuut-dieet waren gezet. Groep I kreeg slechts dit dieet en groep II elke dag 1 mgr. citrine geïnjiceerd. De dieren van groep I stierven na 28 dagen met een achteruitgang van het gewicht tot 242 gr. en van groep II na 44 dagen met een achteruitgang van het gewicht tot 342 gr. Beide groepen vertoonden scorbuut-symptomen, groep II evenwel had veel minder bloedingen. Scorbuut is dus een deficiëntie van vitamine C en P. Een zuivere C avitaminosis heeft men in groep II.

Chemisch is het citrine de gekristalliseerde flavonfractie uit citroensap, welke blijkt te bestaan uit 2 kristalsoorten n.l. van het hesperidine en het eriodictyol (v. Szent-Györgyi spreekt van eriodictin). Het hesperidine was al $\pm$ een eeuw geleden gevonden in de citroen. Met het rijpen van de vrucht gaat het hesperidine over in eriodictyol. Later bleek het eriodictyol ook nog te bevatten quercitine. Van deze drie substanties, welke in citrine voorkomen,

blijkt quercitine niet werkzaam te zijn. Volgens Bentsath heeft vitamine P voor zijn werking een geringe hoeveelheid vitamine C nodig. Is deze afwezig, dan werkt vitamine P niet. Klinisch wordt de gunstige werking van vitamine P in 1937 bevestigd door Elmby, die uit een pathologische Göthlin een normale zag ontstaan met citroensap en eveneens door Lajos in 1937, die bloedingen bij nefritis met gunstig effect behandelde met citrine-injecties, door verbetering van de capillaire resistentie en vermindering van de permeabiliteit. De dosering was 25—300 mgr. intraveneus, toxische verschijnselen werden niet waargenomen. Volgens Scarborough is hesperidine het meest actieve bestanddeel van de citrine. Lavallay trachtte de werking van citrine te verklaren langs de navolgende weg. De adrenaline wordt in het bloed snel geoxydeerd, de vitamine P nu zal deze oxydatie tegenhouden, waardoor de adrenaline-werking dus beter tot zijn recht komt, de permeabiliteit van de capillairen dus minder wordt gestoord. Volledigheids-halve dient meegedeeld te worden, dat Beaser klinisch met citrine, gecontroleerd volgens de methode van Wright, geen succes zag optreden, in tegenstelling met Elmby, Lajos en Scarborough.

Door onderzoek van een hele reeks verbindingen, behorende tot de flavonen, kwam men op het rutine, een quercitine-rhamnogluco-side, dat nogal verspreid voorkomt in de natuur. Door de op elkaar gelijkende structuur van rutine en hesperidine kwam Couch op het idee, dat rutine gunstig zou kunnen werken op de capillaire fragiliteit. Het is een smakeloos, geel, niet toxisch poeder, dat weinig oplosbaar is in water, meer in kokend water en zeer goed in pyridine en in alkalische vloeistoffen. In zuur milieu wordt rutine gehydrolyseerd onder vorming van quercitine, glucose en rhamnose. Het mag niet bewaard worden in het licht, daar het dan donker wordt. Vooral de bladeren en de bloesem van boekweit leveren rutine, ook tabak en nog enkele andere planten, ofschoon veel minder dan boekweit; boekweit n.l. bevat $12 \times$ zoveel rutine als tabak. Pharmacologisch blijkt rutine geen toxische werkingen te hebben en het kan in hoge doses worden toegediend. Het bezit geen cumulatieve eigenschappen, daar het snel door de nieren wordt uitgescheiden.

De veronderstelling van Couch ten opzichte van de werking van rutine, werd klinisch bevestigd door Griffith, die bij 20 patiënten met retinabloedingen en een positieve Göthlin, deze Göthlin bij 17 patiënten negatief zag worden. In 1944 doet Griffith

mededeling van 14 met rutine behandelde patiënten, waarvan 8 normaal werden. Shanno zag eveneens een gunstige werking van rutine, evenals Thomas. Kushlan zag succes van rutine bij patiënten met neusbloeding en met gastro-intestinale bloeding. In 1947 merkte Shanno op, dat het schijnt dat rutine in sommige gevallen retinabloedingen kan voorkomen. Goedbloed publiceerde in 1948 een artikel, waarin hij bij 2 patiënten met rutine een daling van de P.I. tot normaal zag optreden, en bovendien geen nieuwe bloedingen zag komen.

Van Amerikaanse zijde werd erop gewezen, dat, waar de rutine niet afdoende helpt, tegelijkertijd ook ascorbinezuur moet worden verstrekt, welke combinatie onder de naam Rutorbine Squibb in de handel wordt gebracht. Zij bevat per tablet 20 mgr. rutine en 100 mgr. ascorbinezuur.

HOOFDSTUK III.

Eigen onderzoek.

Door de prettige samenwerking met de Interne Afdeling van Prof. Dr van Buchem, waren we in de gelegenheid 383 volwassen diabetespatiënten poliklinisch oogheelkundig te onderzoeken. Hun leeftijd varieerde van 15—81 jaar. Onder deze 383 diabetici werd 102 maal een R.D. gevonden, waarbij dient te worden opgemerkt, dat ze reeds hiertoe gerekend werden, als er slechts een enkele haemorrhagie in de fundus werd gezien. De patiënten waren willekeurig uit het veel groter aantal van de Interne diabetes polikliniek genomen; naar het geslacht verdeeld in 146 mannen en 237 vrouwen, overeenkomend met de verhouding, zoals deze door Nieveen ongeveer is gevonden bij zijn onderzoek in Tilburg.

De nadruk moet worden gelegd op het poliklinisch karakter van dit onderzoek. Na verwijding van de pupil, werden de patiënten tussen de andere bezoekers van het spreekuur onderzocht. Het spreekt vanzelf, dat naarstig werd gespeurd naar haemorrhagieën en exsudaten. Toch blijft de mogelijkheid bestaan, dat bij klinisch onderzoek, waaraan uit de aard der zaak meer tijd kan worden gegeven, het percentage retinitis diabetica nog iets hoger zou komen te liggen.

I. Voorkomen van retinitis diabetica.

Het totale aantal patiënten met R.D. bedroeg 102 op de 383 diabetici, of in procenten uitgedrukt 26,6 %.

Dat, afgezien van de percentages van Kirby, Gresser, Folk and Soskin ons aantal patiënten met R.D. aan de hoge kant is, komt mede door het naarstig zoeken naar haemorrhagieën. Vonden wij nl. geen retina-bloedingen en wel een verhoogde capillaire fragiliteit of permeabiliteit (zie later) dan deden wij weer ons best om een bloeding te vinden, welke poging bij verschillende patiënten werd beloond.

Bovendien is mede een factor van het hoge percentage het feit, dat zoals zal blijken onder „Leeftijd” de groep van 30—39 jaar een zeer hoog percentage van R.D. aangeeft, waarvan onder „Leeftijd” en „Duur” een verklaring wordt gegeven. We zijn zelfs overtuigd, dat genoemd percentage van 26,6 % nog te laag is en dat bij meerdere patiënten met een verhoogde capillaire fragiliteit of permeabiliteit, bij wie poliklinisch geen haemorrhagieën werden aangetroffen, deze bij nog meer intensief afzoeken van de fundi wel gevonden zouden worden.

II. Geslacht en retinitis diabetica.

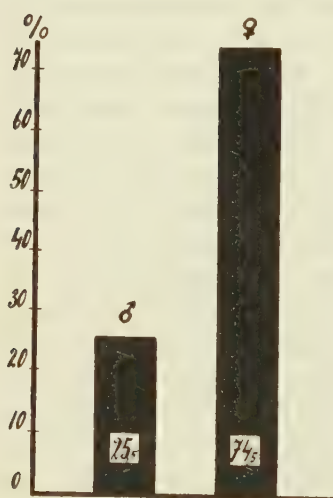


Fig. VI.

Percentsgewijze verdeling van de R.D. over de geslachten.

Onder de 102 patiënten met R.D. waren 26 mannen en 76 vrouwen, een verhouding, zoals in procenten is uitgedrukt in Fig. VI, wat dus de mening bevestigt van de onderzoekers, die ook onder hun R.D. patiënten het grootste aantal vrouwen hebben gevonden.

De percentsgewijze toename van het aantal vrouwen treedt vooral naar voren na het 40ste levensjaar. Tot 40 jaar is de verdeling over de geslachten vrijwel gelijk, na het 40ste jaar vormen de mannen 21 % en de vrouwen 79 %, hetgeen blijkt uit Tabel II.

Leeftijd	Totaal aantal R. D. Patiënten	♂ Patiënten met R. D. ♀			
		Aantal	%	Aantal	%
10—39	15	8	53	7	47
40 en ouder	87	18	21	69	79

Tabel II.

Verdeling van R.D. over de geslachten beneden en boven de 40 jaar.

Waarom de vrouwen vooral boven de 40 jaar meer neiging vertonen tot retina-bloedingen, is voorlopig een niet op te lossen vraag. Misschien is het een hormonale kwestie, immers praemenstrueel vertonen vrouwen een verhoging van de capillaire fragiliteit. De diabetes heeft dezelfde invloed op de vaatwand, en deze twee factoren tezamen zouden wellicht de grotere neiging tot retinabloedingen bij vrouwen kunnen verklaren.

III. Leeftijd en retinitis diabetica.

Leeftijd	Totaal aant. Patiënten	Patiënten met Ret. Diab.			Percentage
		Aantal	♂	♀	
10—19	18	1	1	0	5,5
20—29	30	3	0	3	10
30—39	32	11	7	4	34
40—49	45	11	3	8	24
50—59	86	21	6	15	24
60—69	114	31	7	24	27
70—79	53	24	2	22	45
80—89	5	0	0	0	0

Tabel III.

Verdeling van de R.D. over de verschillende leeftijdsgroepen.

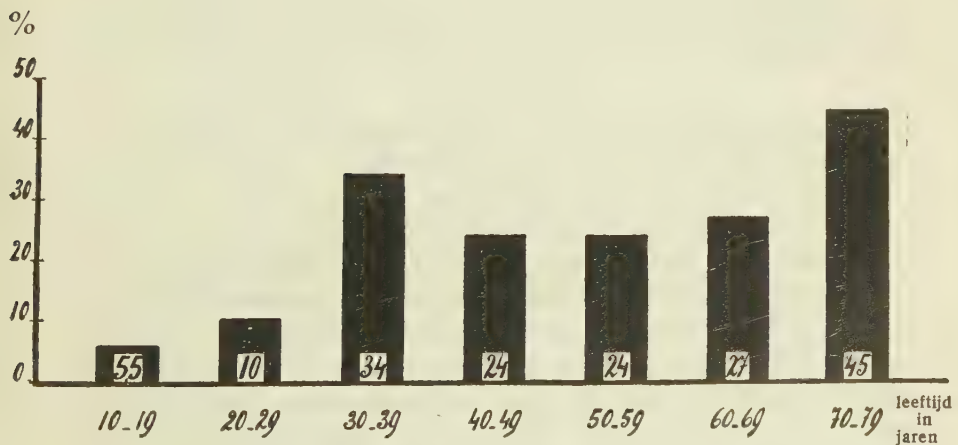


Fig. VII.

Percentsgewijs voorkomen van R.D. bij de verschillende leeftijdsgroepen.

Uit vorenstaande Tabel III, welke grafisch is voorgesteld in Fig. VII blijkt de verspreiding van de R.D. over de verschillende leeftijdsgroepen. Het is duidelijk, dat met het ouder worden van de diabetici de kans op het krijgen van een R.D. wordt vergroot. In de groep van 70—79 jaar stijgt het percentage zelfs tot 45 %. Opvallend is de top van 34 % in de leeftijdsgroep van 30—39 jaar, in vergelijking tot de twee volgende groepen van 40—49 jaar en van 50—59 jaar, die elk 24 % R.D. vertonen. Wij menen het hoge percentage in de groep 30—39 jaar te moeten verklaren doordat in deze groep, dank zij de insuline en de betere dieetbehandeling, veel patiënten zijn gekomen die reeds lange tijd aan diabetes lijdend zijn, en zoals later blijkt door de langere duur van hun ziekte meer neigen tot het krijgen van een R.D. In de toekomst zal ook aan andere onderzoekers blijken, dat juist in deze leeftijdsgroep het percentage vergeleken bij vroeger is gestegen. Bewijzend voor deze mening is ook Tabel IV, samengesteld naar aanleiding van de duur der diabetes bij de patiënten uit de leeftijdsgroep van 30—39 jaar.

Duur	Aantal Diab. Patiënten	Aantal R. D. Patiënten	Percentage R. D.
0—4.9	5	0	0
5—9.9	10	2	20
10—14.9	9	4	44
15—19.9	5	3	60
20 of meer	3	2	67

Tabel IV.

Invloed van de duur van diabetes op het ontstaan van een R.D. in de leeftijdsgroep 30—39 jaar.

Enkele van de R.D. patiënten uit deze groep kregen de diabetes in 1926, 1928, 1930, op de leeftijd van 12, 14, 15 jaar, en bleven, dank zij de insuline en goede dieetbehandeling in leven, om zodoende het percentage van R.D. in de groep 30—39 jaar op te voeren. Zo ook die patiënten, die de diabetes kregen op de leeftijd van 19, 21, 22 enz. jaar, de diabetes nu 10—14,9 jaar hebben en zodoende onder de R.D. patiënten van deze leeftijdsgroep vallen.

Kortom door de insuline en verbeterde diëtbehandeling is deze groep van 30—39 jaar een hogere procentuele top gaan vertonen.

Gaan we de leeftijdsgroepen samenvoegen, dan blijkt een toenemende kans op retinitis diabetica bij het ouder worden. (Zie fig. VIII).

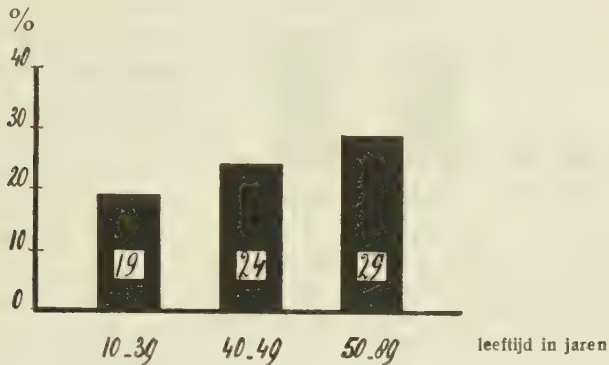


Fig. VIII.

Percentsgewijs voorkomen van R.D. in de leeftijdsgroepen van 10—39 jaar, 40—49 jaar en 50—89 jaar.

Vergelijken we de gevonden getallen met de in de literatuur bekende, dan komen we tot het volgende. De opmerking van Folk and Soskin, dat de leeftijd in het geheel geen rol speelt is niet juist, evenmin als de mening van Gray, dat R.D. niet voorkomt bij diabetici beneden de 35 jaar. Hij zag nl. bij 49 diabetici beneden 35 jaar geen R.D. in het jaar 1933, hetgeen te verklaren is door de te korte duur van de diabetes bij deze patiënten, in verband met het insuline gebruik.

Het spreekt vanzelf, dat in de vóór-insuline tijd, alsook in de eerste jaren na het gebruik van insuline, de leeftijdsopgaven van de verschillende schrijvers hoger liggen. Het zal blijken, dat hoe verder we verwijderd raken van het jaar 1922, hoe hoger het percentage R.D. zal worden en hoe meer we de R.D. zullen vinden in veel jongere leeftijdsgroepen, zoals ook reeds blijkt uit de top in de groep 30—39 jaar. Zeer duidelijk blijkt dit, als we vergelijken de gegevens van Anderson in 1924, van Hanum in 1938 en van ons in 1948, waarin het percentage R.D. voortdurend blijkt te stijgen (zie Fig. IX).

Dat we in Duke-Elder als meest voorkomende leeftijd voor R.D.

50—55 jaar vinden aangegeven, behoeft dus zeer zeker een verbetering en een aanvulling.



Fig. IX.

Vergelijking van het aantal percentsgewijs voorkomende R.D. patiënten in de jaren 1924, 1938 en 1948, onder de diabetespatiënten van 20—39 jaar.

De jongere patiënten met R.D. werden vroeger als uitzondering beschouwd en werden speciaal vermeld, hetgeen blijkt uit tabel I in Hoofdstuk II onder de vraagstelling „Leeftijd en retinitis diabetica”.

De uitzonderingen van vroeger zijn, tengevolge van de insuline en de betere dieetbehandeling, geen uitzonderingen meer. De leeftijd van de door ons thans als uitzondering aangemerkte gevallen

ligt veel lager dan vroeger, hetgeen opvallend duidelijk blijkt uit tabel V, waarin naast onze eigen jonge patiënten met R.D., die van de laatste 2 publicaties zijn opgenomen.

Schrijver	Jaar v. Publicatie	Jongste Patiënt
Heinsius	1938	14 jaar
Rosenbusch	1945	14 en 19 jaar
Eigen waarneming	1948	19, 25 en 25 jaar

Tabel V.

Het voorkomen van R.D. bij jonge patiënten.

De meeste R.D. komt dus bij ouderen voor, omdat de meeste patiënten hun diabetes krijgen op meer gevorderde leeftijd, doch dit neemt niet weg, dat R.D. evengoed bij jongeren kan optreden, die dan ook op jongere leeftijd de diabetes hebben verworven. Dit is n.l. van belang in verband met de veel gehoorde mening, dat juist ouderen door hun arterio-sclerose meer neiging vertonen tot R.D. Joslin vermeldt, dat ongeveer een vierde deel der diabetespatiënten de ziekte krijgt op de leeftijd van 50—60 jaar en de helft boven 60 jaar. Door de zo goede behandelingsmethode van

de laatste jaren zullen juist deze patiënten het hoge percentage van 45 in de leeftijdsgroep van 70—79 jaar verklaren, ook al weer in verband met de duur der aandoening.

IV. Duur diabetes en retinitis diabetica.

Dat de duur van de diabetes een belangrijke rol speelt, is reeds gebleken uit verschillende opmerkingen op de voorgaande bladzijden. Nog duidelijker blijkt dit uit tabel VI, waarin een opvallende

Totaal aantal Patiënten	Diabetes Patiënten			Percentage R. O. Pat.
	Duur	Zonder R. D.	Met R. D.	
154	0—4.9	133	21	14
85	5—9.9	63	22	26
67	10—14.9	38	29	43
47	15—19.9	26	21	45
26	20 of meer	16	10	38

Tabel VI.

Voorkomen van de R.D. in verband met de duur van de diabetes.

procentuele toename tot uiting komt bij een langer bestaan van de diabetes. Grafisch is dit voorgesteld in Fig. X.

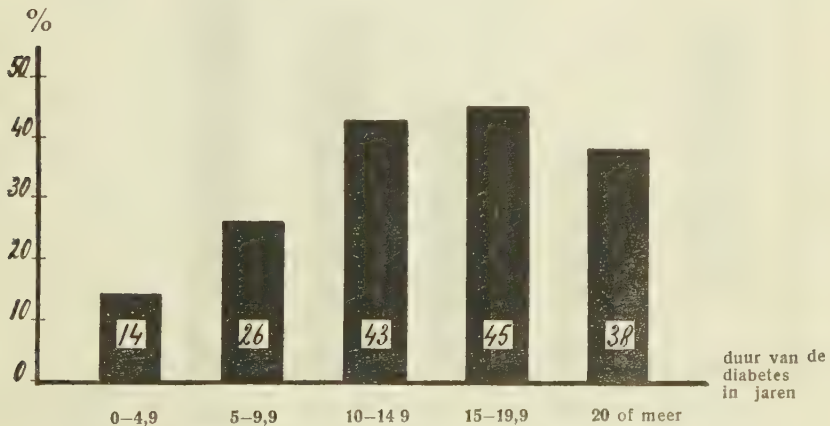


Fig. X.

Voorstelling in procenten van de invloed van de duur van de diabetes op het voorkomen van de R.D.

De kleine val van 45 % op 38 % in de groep van 20 jaar duur of meer moet waarschijnlijk worden verklaard door de grotere mortaliteit in deze groep R.D. patiënten, waarvan 50 % de leeftijd heeft bereikt van 70 jaar of meer, terwijl bovendien het te kleine aantal in deze groep ook van invloed kan zijn geweest op de uitkomst. We menen dat de oorzaak van deze kleine val alleen duidelijk zal blijken en zal kunnen worden verklaard na onderzoek van een grote groep patiënten met een ziekte duur van 20 jaar of meer.

Vergelijken we om de invloed van de duur duidelijk naar voren te doen komen de groep van 0—9,9 jaar duur met de groep van 10 jaar duur of meer, dan zien we via een korte berekening uit tabel VI een stijging van het percentage R.D. patiënten van 18 % op 43 %, immers op de 239 diabetici vinden we 43 patiënten met een R.D. (= 18 %) in de eerste groep, en op de 140 diabetici in de tweede groep 60 met een R.D. (= 43 %).

Gaan we de factor „grotere mortaliteit door de leeftijd” uitschakelen en bepalen we de invloed van de duur der diabetes in de groep 30—39 jaar, dan krijgen we Fig. XI, waaruit bij langere duur een geleidelijke procentuele toename blijkt van de R.D.

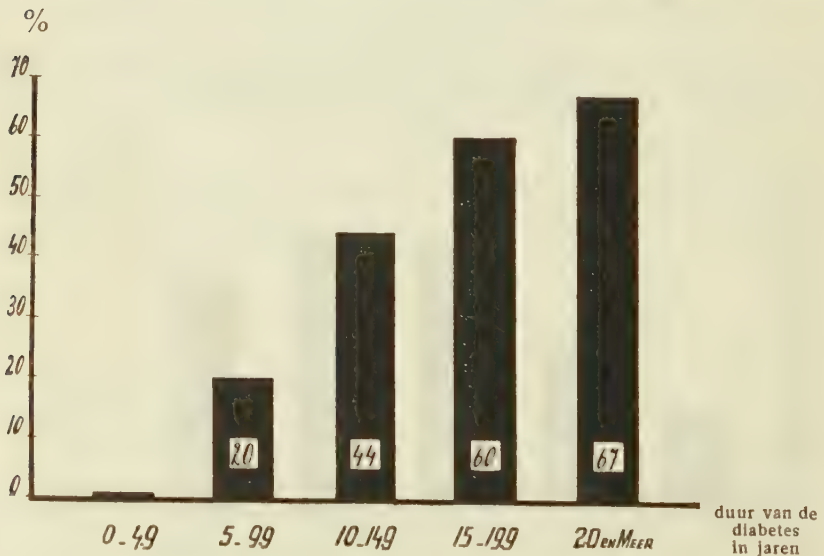


Fig. XI.

Toename van de R.D. in procenten met de duur van de diabetes in de leeftijdsgroep 30—39 jaar.

Uit alles blijkt dus, dat de kans op R.D. niet alleen wordt bepaald door de leeftijd van de patiënt, maar ook en vooral door de leeftijd van de diabetes. Deze wetenschap is niet alleen voor de oogarts, doch ook voor de internist van belang.

V. Lens en retinitis diabetica.

Sinds de Kliniek de troebelingsmeter van Dekking heeft, zijn hiermede de mate en de toeneming van de troebeling van vele lenzen vastgelegd.

Onder de door mij onderzochte diabetici werd tweemaal een cataracta diabetica gevonden, gekarakteriseerd door bilaterale subcapsulaire troebelingen, zowel aan vóór- als aan achterkant van de lens. Van deze 2 patiënten bleek één na lens-extractie een R.D. te hebben met een duidelijke retinitis proliferans. De twee vrouwen waren resp. 35 en 32 jaar oud, bij een duur van de diabetes van 14 en 13 jaar. De mening van O'Brien, dat het bij cataracta diabetica vaak slecht geregelde patiënten betreft, met hoge bloedsuikerwaarden en ketonurie, kan niet worden bevestigd, daar de 2 patiënten goed gecontrôleerd waren, geen ketonurie vertoonden en bloedsuikerwaarden hadden van 180 mgr. % nuchter. Er werden bij hun, behalve de diabetes en de daardoor veroorzaakte fragiliteit van de capillairen, geen interne afwijkingen gevonden.

Afwijkingen in de vorm van spaken, „needles” en andere troebelingen in de lens werden bij de diabetici, zoals blijkt uit Fig. XII, in 25 % en bij de R.D. patiënten in 48 % der gevallen gevonden. Hieruit kan geconcludeerd worden, dat de duur van inwerking van het schadelijk agens van de diabetes waarschijnlijk een factor zal zijn voor het ontstaan van lenstroebelingen, daar immers de duur van de diabetes van grote invloed is op het ontstaan van R.D. Bovendien blijkt het percentage van de lenstroebelingen bij een duur van de diabetes van 0—4,9 jaar te zijn 18 % en bij een duur van 5 jaar of meer 40 %. Op de 154 lenzen

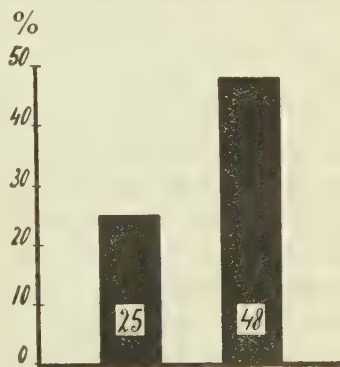


Fig. XII.
Het procentsgewijs voorkomen van lenstroebelingen bij diabetes patiënten zonder en met R.D.

van diabetici met een duur van de diabetes van 0—4,9 jaar werden namelijk $28 \times$ troebelingen ($= 18 \%$) en op 225 met een duur van de diabetes van 5 jaar of meer $89 \times$ troebelingen ($= 40 \%$) gevonden. Het spreekt vanzelf, dat dit cijfer van 40% beïnvloed is door het ouder worden van de patiënt, waardoor weer meer neiging ontstaat tot een seniele cataract. Dat evenwel het grote procentuele verschil van 18% en 40% hierdoor verklaard wordt, is niet waarschijnlijk. Terloops zij hier opgemerkt, dat er geen verschil is bij doorvallend licht tussen de gewone seniele cataracteuze veranderingen en de cataracteuze veranderingen bij diabetespatiënten.

Een vergelijking met bekende getallen uit de literatuur omtrent seniele cataract met deze bevindingen is niet goed mogelijk, daar deze troebelingen poliklinisch met doorvallend licht zijn gevonden zonder gebruik te maken van de spleetlamp. Verder is nagegaan in hoeverre bij een troebele lens een eventuele arterio-sclerose (criteria hiervoor zie onder vraagstelling Hoofdstuk II, IX, 5) een rol zou kunnen spelen. Bij 107 voldoende zichtbare fundi van patiënten met lenstroebelingen werd $27 \times$ een sclerosis vasorum retinae gevonden (25%), waaruit geen conclusie getrokken kan worden omtrent een eventuele samenhang tussen de genoemde lenstroebelingen en een sclerose van de netvliesvaten.

VI. Visus en retinitis diabetica.

In verband met de vraag in hoeverre de R.D. schadelijk is voor de gezichtsscherpte, is deze bepaald bij een aantal patiënten met en zonder deze aandoening. Verschillende schrijvers hebben in hun artikelen terloops aangeduid, dat de retinitis diabetica vooral door zijn localisatie in en om de macula slecht zal zijn voor de visus, maar bewijzen met getallen zijn niet gegeven. Uit tabel VII ziet men reeds duidelijk een procentuele toename van het slechter worden van de visus bij R.D. patiënten, als men gaat van $6/6$ tot $1/\infty$ in vergelijking met de gewone diabetici. Neemt men b.v. de groep visus $6/36—1/36$, dan vindt men bij de diabetici deze visus bij 3% , bij R.D. patiënten bij 12% , de groep visus $6/60—1/60$ is bij diabetici met 2% , bij R.D. patiënten met 8% vertegenwoordigd. Bij alle diabetici tezamen hebben 47% een visus van $6/6$, terwijl bij de R.D. deze visus slechts aanwezig is bij 31% der patiënten.

Gaat men de visusbepalingen samenvoegen in 2 groepen, n.l. in een groep met een visus van $6/6-6/24$ en in een groep met

Diabetes Patiënten					R. D. Patiënten			
Visus na correctie	O. D.	O. S.	Totaal	%	O. D.	O. S.	Totaal	%
$6/6$	94	93	187	47	20	17	37	31
$6/8-6/12$	80	81	161	41	18	22	40	34
$6/18-6/24$	14	13	27	7	7	8	15	13
$6/36-1/36$	5	6	11	3	8	6	14	12
$6/60-1/60$	5	4	9	2	5	4	9	8
$5/300-1/300$	0	0	0	0	1	1	2	2
$1/\infty$	0	1	1	0	0	1	1	0
Totaal	198	198	396	100	59	59	118	100

Tabel VII.

Vergelijking van de visus van diabetes-patiënten zonder en met R.D.

een visus van $6/36-1/\infty$ dan ziet men uit tabel VIII, dat bij de R.D. patiënten 22 % een visus hebben van $6/36-1/\infty$, in tegen-

Diabetes Patiënten					R. D. Patiënten			
Visus na correctie	O. D.	O. S.	Totaal	%	O. D.	O. S.	Totaal	%
$6/6-6/24$	188	187	375	95	45	47	92	78
$6/36-1/\infty$	10	11	21	5	14	12	26	22

Tabel VIII.

Vergelijking van de visus van diabetes-patiënten zonder en met R.D.

stelling met de diabetici, waarvan slechts 5 % tot deze groep behoort.

Om de leeftijd te elimineren hebben we gebruik gemaakt van tabel IX.

	Diabetes Patiënten		R. D. Patiënten	
	Aantal	‰	Aantal	‰
10—49	103	55	21	57
50 of meer	84	45	16	43

Tabel IX.

Verdeling van de diabetes- en de R.D. patiënten met een visus van 6/6 over de leeftijdsgroepen van 10—49 jaar en van 50 jaar en ouder.

Men zou n.l. kunnen tegenwerpen, dat het minder groot percentage van de R.D. patiënten die 6/6 visus hebben, zou kunnen komen van het feit dat deze R.D. patiënten toevallig in de hogere leeftijdszones liggen. Hierdoor zou een visus van kleiner dan 6/6 gemakkelijk kunnen worden verklaard, zonder enig verband met de R.D. Doch uit tabel IX blijkt, dat deze veronderstelling onjuist is. Immers in de leeftijdsgroep 10—49 jaar komen percentsgewijze (57 %) meer R.D. patiënten voor dan gewone diabetici (55 %), en in de oudere groep van 50 jaar of meer komen percentsgewijs minder R.D. patiënten (43 %) voor dan gewone diabetici (45 %). Beide factoren, n.l. meer in de jongere groep en minder in de oudere groep, zouden het tegendeel bewerken ten opzichte van de visus van 6/6 dan de uitkomsten van 47 % diabetici en 31 % R.D. patiënten met een visus 6/6 toch aangeeft. We menen hiermee duidelijk gemaakt te hebben, dat het niet de leeftijd is, welke bij de visus 6/6 een ongunstige rol speelt ten aanzien van de R.D. patiënten.

Men zou tenslotte kunnen veronderstellen, dat het verschil in visus zou kunnen worden veroorzaakt door de lenstroebelingen, welke immers bij R.D. in een groter percentage voorkomen dan bij de gewone diabetici (zie hiervoor Hoofdstuk III, V, onder Lens en retinitis diabetica). In verband hiermede is de visus vergeleken van de diabetici en de R.D. patiënten met volkomen heldere lens, dus zonder troebeling; zie tabel X.

De R.D. patiënten vertonen een visus van 6/18 en kleiner in 16,7 % in tegenstelling met de diabetici, die 5,7 % aangeven, waarbij dus de lens als oorzaak van de slechtere visus is uitgesloten.

Eenzelfde opmerking geldt ook ten opzichte van de visus

	Diabetes Patiënten		R. D. Patiënten	
Visus	Aantal ogen	0/0	Aantal ogen	0/0
$\frac{6}{6}$ — $\frac{6}{12}$	266	94.3	50	83.3
$\frac{6}{18}$ en kleiner	16	5.7	10	16.7

Tabel X.

Vergelijking van de visus bij diabetespatiënten zonder en met R.D. bij volkomen heldere lens

$\frac{6}{6}$ — $\frac{6}{12}$, eveneens blijkt uit bovengenoemde tabel X, immers het percentage diabetici met $\frac{6}{6}$ — $\frac{6}{12}$ is groter dan dat van de R.D. patiënten en wel zijn deze resp. 94,3 % en 83,3 %.

Samenvattende menen we hiermee aangetoond te hebben, dat het vooral de retinaveranderingen door de R.D. zijn en niet de lensafwijkingen en leeftijdsinvloeden, welke voor een groot deel verantwoordelijk zijn te stellen voor de vermindering van de visus.

VII. Retinitis proliferans en retinitis diabetica.

Onder de patiënten met R.D. werd $7 \times$ deze ernstige aandoening aangetroffen, hetgeen overeenkomt met het door Hanum gevonden percentage. 7 % van de 26,6 % van alle diabetici betekent een zeer groot aantal, hetgeen een naarstiglijk zoeken naar de oorzaak en een eventuele therapie zeer zeker rechtvaardigt. Helaas is dit tot op heden een vrome wens gebleven, aangezien omtrent de oorzaak en nog minder omtrent een eventuele therapie iets bekend is. Wat de leeftijd betreft is gebleken, dat de door Hanum aangegeven ondergrens veel te hoog is. Onder onze proliferans-patiënten waren mensen van 35 en zelfs van 30 jaar, hetgeen een aansporing mag zijn tot nog meer intensief onderzoek van deze tot uiteindelijke blindheid gedoemde diabetici, ook al duurt het soms vele jaren voor de catastrofe zich voltrekt. De door Gray aangegeven aetiologie kan niet als juist worden beschouwd, daar onder onze patiënten niet één gangraen heeft of gehad heeft. Het verantwoordelijk stellen van een hoge bloeddruk voor deze aandoening is ook niet juist, daar onder onze proliferans-patiënten 3 voorkomen met een volkomen normale tensie. Ook sclerosis

vasorum retinae kan niet als aetiologisch moment aanvaard worden, daar we slechts bij 3 een sclerose hebben gevonden (volgens de criteria in Hoofdstuk II, IX, 5 vermeld). De meeste van deze patiënten hebben een lange duur van de diabetes, nl. van 9 tot 24 jaar, maar toch heeft één patiënt slechts een duur van 1 jaar. De mate van diabetes speelt ook geen rol, 2 patiënten immers kregen in het geheel geen insuline, hetgeen wijst op een milde vorm van diabetes. Een nierfunctiestoring kunnen we op grond van de ons ten dienste staande gegevens evenmin als oorzaak aanvoeren, immers verschillende patiënten hadden een volkomen normale nierfunctie. Een cardio-vasculaire-renale complicatie, zoals is aangegeven door Waite and Beetham lijkt dus ook niet waarschijnlijk.

De verdeling over de geslachten van retinitis proliferans is als de verdeling hiervan over de R.D., op 7 patiënten nl. 5 vrouwen. Het is duidelijk, dat deze getallen te klein zijn om een conclusie te kunnen trekken.

Deze beschouwing over de retinitis proliferans bij diabetici willen we besluiten met verwijzing naar Tabel XI, en met onze

Naam	♀ of ♂	Leef-tijd	Duur diabe-tes	Insu-line	Bl. druk	Nieraandoening e. a.	Scl. vas ret.	Scl. gener.
v. A.	♀	35	14	60 E.	150/75	onbekend	—	—
v. D.	♂	61	9	0	190/125	alb. + sed.: leucoc. decomp. cordis	+	+
A. de V.	♀	30	16	32 E.	120/70	alb. + sed.: r. bl. l. Rowntree 67 0/0 v. Slijke 41,3 0/0 v. 54	—	onbe- kend
P. de V.	♂	49	1	0	170/100	alb. — sed.: —	+	—
B.	♀	70	24	24 E.	150/80	alb. — v. Slijke 91 0/0 v. 54	—	—
R.	♀	43	13	72 E.	165/75	alb. — Ureum 0,157 Gr.L.	—	—
R.	♀	60	12	48 E.	180/75	alb. — sed.: — v. Slijke 124,6 0/0 Myodegen. cordis	+	onbe- kend

Tabel XI.

Gegevens omtrent 7 patiënten met retinitis proliferans.

mening, dat we omtrent de oorzaak en de therapie van de retinitis proliferans nog volkomen in het donker tasten, tenzij mocht blijken, dat het rutine ook de praeretinale bloedingen doet verminderen.

VIII. Exsudaten en retinitis diabetica.

Zolang omtrent de exsudaten alleen maar bekend zijn, uitdrukkingen als hyaline degeneratie, variceuze zwelling en dergelijke, welke meer een pathologische omschrijving dan een klinisch aetiologisch begrip zijn, is het zeer zeker gerechtvaardigd elke hypothese omtrent hun ontstaan uit te werken en mee te delen, ook al blijkt na onderzoek deze hypothese onjuist te zijn. Men zou b.v. kunnen veronderstellen, dat een korte bloedstollingstijd een rol zou kunnen spelen in het ontstaan van de exsudaten. In verband hiermede werd deze bloedstollingstijd bepaald volgens de paraffinemethode van Mulder en Van Gulik, waarbij de bloedstolling buiten het vat onder zo gelijkmatig mogelijke omstandigheden plaats vindt. Zij kan hier niet nader worden beschreven. Door de vriendelijke medewerking van de uitvinders was ik in staat mij in deze methode te bekwamen en haar toe te passen bij mijn patiënten.

Daar bepaalde interne afwijkingen als b.v. lichte decompensatio cordis e.a. hun invloed kunnen doen gelden op de stollingstijd, en daar de patiënten alleen poliklinisch ophthalmologisch zijn nagekeken, hebben we gemeend dat dit onderzoek alleen waarde zou kunnen hebben, als we de gemiddelden van de stollingstijden van de groep diabetespatiënten zonder en de groep diabetespatiënten met een R.D. met elkaar vergeleken. Hierdoor zijn eventuele andere invloeden gelijkmatig over beide groepen verdeeld. Op grond van deze redenering kunnen we dus bij voldoende grote groepen, zeer zeker de gemiddelden vergelijken. Bij de diabetespatiënten zonder R.D. blijkt de stollingstijd gemiddeld te liggen bij 20 minuten en bij de diabetespatiënten met R.D. bij 18 minuten.

Uit dit onderzoek blijkt, dat er geen samenhang is tussen de R.D. en de bloedstolling, en de oorzaak van de R.D. waarschijnlijk moet liggen in de vaatwand en niet in de inhoud van het vat.

IX. Aetiologie van de retinitis diabetica.

1. Stofwisseling.

a. *Glycosurie.* In de Interne Kliniek van Prof. van Buchem

geldt als grondregel voor de behandeling van diabetespatiënten het tot physiologische waarden terugbrengen van de hyperglycaemie en het doen verdwijnen van de glycosurie (Nieveen). Het ligt dus voor de hand, dat een glycosurie weinig werd gezien onder onze patiënten. We kunnen ons niet voorstellen, dat glucose die het lichaam verlaat, de oorzaak kan zijn van een retinitis diabetica, of het moest al zijn, dat hierdoor een beschadiging van het nierweefsel zou kunnen optreden. Deze mogelijkheid evenwel wordt door Umber ontkend. Uit historische overwegingen evenwel is het gewenst de glycosurie te memoreren, immers bij de oude schrijvers speelde zij een zeer grote rol. In hun tijd werd de mate van diabetes vaak bepaald door de hoeveelheid uitgescheiden suiker in 24 uur, terwijl hun vaak opviel, dat de retina-afwijkingen ook aanwezig waren bij de milde vormen van diabetes en niet alleen bij de ernstige.

Uit de polikliniek-statussen van de Interne Afdeling is de toestand van de urine ten opzichte van een eventuele glycosurie nagegaan op de dag, dat de patiënten op de polikliniek van de Oogheekundige Afdeling kwamen voor onderzoek. Het is duidelijk, dat dit gegeven weinig te betekenen heeft, daar een patiënt die vandaag suikervrij is, morgen wel een spoor glycosurie kan vertonen enz. Het kan in zoverre een belang hebben, dat de diabetespatiënten en de R.D. patiënten op deze manier vergeleken kunnen worden. Hiervan blijkt het resultaat te zijn, dat 39 % der R.D. patiënten een negatieve glycosurie hebben en 48 % der diabetici geen reductie vertonen. Een spoor glycosurie is aanwezig bij 28 % der R.D. patiënten en bij 23 % der diabetici, terwijl de rest een in % uit te drukken glycosurie had, met als gemiddelde 2,1 % bij R.D. patiënten en 2 % bij diabetici. De overeenkomst van al deze cijfers en ook het afwezig zijn van glycosurie bij 39 % der R.D. patiënten pleiten tegen de glycosurie als mogelijke oorzaak van de R.D.

b. Hyperglycaemie. Om de invloed van een hyperglycaemie op het ontstaan van een R.D. na te gaan, is een vergelijking gemaakt tussen de nuchtere bloedsuikerwaarden van de diabetici en de R.D. patiënten, welke waarden werden verschaft door de Interne Polikliniek. Het bezwaar van het wisselen van de bloedsuikerwaarden van de éne dag op de andere valt weg, doordat dit voor de beide groepen geldt. Als nuchtere bloedsuikerwaarde werd genomen de waarde van de dag, waarop de patiënten de Oogheel-

kundige polikliniek bezochten. Het resultaat is samengevat in tabel XII.

Aantal Pat.	Bloedsuiker	Diabetes Pat.	R. D. Pat.	Percent. R. D.
120	onder 140	97	23	19
81	140—169	59	22	27
73	170—199	51	22	30
54	200—249	37	17	31
21	250—299	12	9	43
20	300—400	15	5	25
1	400 of meer	1	0	0

Tabel XII.

R.D. in verband met de hyperglycaemie.

Uit deze tabel valt op te maken, dat de mate van hyperglycaemie geen rol speelt, immers onder de rubriek van nuchter bloedsuikerwaarde van 300—400 vinden we 25 % en onder de lagere van 250—299 vinden we 43 % patiënten met een R.D. Ook verder is er met het stijgen van de bloedsuikerwaarde geen overtuigende procentuele toename van de R.D. Aan de andere kant hebben in de bloedsuikerwaarde-groep van 300—400, 75 % der diabetici niet één haemorrhagie in de fundus, zodat we toch moeilijk kunnen besluiten, dat de hyperglycaemie de oorzaak is van de R.D. Ook al nemen we aan, dat de nuchtere bloedsuikerwaarde bij diabetici hoger ligt dan bij normale mensen, dan volgt hieruit nog niet, dat hyperglycaemie moet beschouwd worden als de veroorzaker van de R.D. Immers sommige diabetici krijgen retinitis, en andere, met een even hoge of zelfs hogere bloedsuikerwaarde, niet.

Gaan we de verdeling van de R.D. patiënten percentsgewijs na in verband met de bloedsuikerwaarden van 140 en lager tot 300—400, dan is deze in volgorde zoals genoemd, respectievelijk 23,5 %, 22,4 %, 22,4 %, 17,3 %, 9,2 % en 5,2 %. Uit bovenstaande blijkt, dat hoe hoger de bloedsuikerwaarde ligt, hoe lager het procentueel voorkomen van R.D., terwijl het grootste percentage, n.l. 23,5 %, juist voorkomt in de groep met de laagste bloedsuikerwaarde (beneden 140 mg %). Dit wordt klinisch gedemonstreerd door de waarneming, dat bij de jonge patiënten, die hoge bloedsuiker-

waarden bezitten, geen R.D. wordt gevonden, evenmin bij veel patiënten met een hyperglycaemisch coma. Uit de cijfers lezen we verder, dat 68,3 % van de R.D. patiënten een bloedsuikerwaarde hebben van beneden de 199 mg %, en slechts 31,7 % een waarde van hoger dan 200 mg %. Nemen we dus 200 mg % als grens van het pathologische, dan blijken 68,3 % van de R.D. patiënten met behulp van de therapie een vrijwel als normaal te beschouwen nuchtere bloedsuikerwaarde te hebben.

Samenvattend menen we dus te kunnen concluderen dat hyperglycaemie niet de rechtstreekse oorzaak kan zijn, tenzij over enige jaren mocht blijken, dat door de nieuwe therapie van laag houden van de bloedsuikerwaarden het procentueel voorkomen duidelijk is verminderd.

c. *Afbraakproducten van de vetstofwisseling.* Met behulp van de gegevens van de Interne diabetes-polikliniek is nagegaan, of de patiënten ketonurie hadden op de dag, waarop zij oogheelkundig werden onderzocht. Waar, zoals reeds eerder is vermeld, sinds de komst van Prof. van Buchem de diabetestherapie dusdanig is gewijzigd, dat de bloedsuikerwaarden zoveel mogelijk binnen de physiologische grenzen blijven, ligt het voor de hand, dat onze patiënten practisch geen ketonurie vertoonden. Van 373 diabetespatiënten hadden slechts 6 een zwak positieve reactie; van deze 6 waren 5 zonder en slechts 1 met een R.D. De moeilijkheid blijft natuurlijk, dat het urine-onderzoek van één dag slechts beperkte waarde heeft. Gezien de ernstige waarschuwingen die de patiënten worden meegegeven, mag men echter wel aannemen dat het onderzoek op één dag iets zegt omtrent de toestand op andere dagen. Als gevolg van deze nieuwe behandelingsmethode zullen wij over enkele jaren beschikken over een grote hoeveelheid patiënten, waarbij in lange tijd geen ketonurie meer is voorgekomen. Het zal de moeite waard zijn t.z.t. bij deze diabetici de frequentie van de R.D. na te gaan. Het is te hopen, dat deze therapie mag blijken een gunstige invloed te hebben gehad op de rampspoedige gevolgen van de diabetes voor de oogfunctie.

d. *Hypercholesterinaemie.* Uit de bijgevoegde tabel XIII blijkt de neiging van diabetici tot een hypercholesterinaemie, hetgeen duidelijk is, als we de grens van totaal cholesterine op 250 mg % aannemen. Van de 17 diabetespatiënten waarbij het cholesterinegehalte is bepaald, hebben 7 een normale hoeveelheid cholesterine in het bloed, de resterende 10 hebben een hypercholesterinaemie.

R. D. Patiënten		Diabetes Patiënten	
Naam	Hoeveelheid cholesterine totaal in mg ‰		Naam
B.	172	173	N.
W.	188	180	R.
N.	194	205	H.
J.	200	200	J.
H.	222	212	A.
P.	244	244	S.
N.	250	250	N.
G.	273	285	A.
B.	278	290	B.
A.	288	298	G.
D.	294	294	D.
S.	320	320	W.
T. P.	322	330	B.
V.	331	352	W.
K.	333	358	B.
S.	378	370	W.
K.	384	392	E.
Gemiddeld	275	280	Gemiddeld

Tabel XIII.

Vergelijking van het cholesterinegehalte van het bloed bij diabetespatiënten met en zonder R.D.

Evenwel is de hypercholesterinaemie bij de diabetespatiënten met R.D. niet meer uitgesproken dan bij diabetici zonder deze afwijking. Ook hier hebben nl. 7 van de 17 patiënten een normale hoeveelheid cholesterine in het bloed. Deze cholesterine-bepalingen zijn verricht van 17 willekeurig genomen „gewone” diabetici en van 17 R.D. patiënten. Om te kunnen vergelijken hebben we de 2 groepen tegenover elkaar geplaatst. Nemen we vervolgens het gemiddelde van cholesterine in het bloed bij de diabetespatiënten zonder en met R.D., dan blijkt, dat deze bij de diabetici zelfs nog iets hoger ligt dan bij de R.D. patiënten, n.l. 280 mg % tegenover 275 mg %. Een eventuele hypercholesterinaemie mag men dus zeer zeker niet verantwoordelijk stellen voor de veranderingen in de

fundi, ook al worden soms cholesterinekristallen in de netvlies-exsudaten aangetroffen.

2. **Insuline.** Allereerst willen we meedelen, dat bij enkele kinderen met diabetes, die ons voor onderzoek waren doorgezonden door de polikliniek van Prof. van Lookeren Campagne, geen enkele fundusafwijking werd gevonden, terwijl ze hoge doses insuline kregen. Bestuderen we verder tabel XIV, dan zien we in de leeftijdsgroep 30—39 jaar van de diabetici, dat 100 % van deze

Diabetes Patiënten					R. D. Patiënten			
Leeftijd	Aantal	Geen ins.	Wel ins.	% ins. Pat.	Aantal	Geen ins.	Wel ins.	% ins. Pat.
10—19	12	1	11	92	1	0	1	100
20—29	27	5	22	82	3	0	3	100
30—39	23	0	23	100	8	0	8	100
40—49	33	6	27	82	12	4	8	67
50—59	61	25	36	59	21	3	18	86
60—69	82	41	41	50	31	8	23	74
70—79	28	9	19	68	25	9	16	64
80—89	5	1	4	80	0	0	0	0

Tabel XIV.

Insulinegebruik in verband met de R.D.

patiënten insuline-behandeling heeft zonder een spoor van een bloeding in de fundus te vertonen. In het algemeen wordt een groot percentage diabetici met insuline behandeld, zonder dat bij deze een retinitis wordt gevonden.

Nemen we de leeftijdsgroep van 10—39 jaar, dan blijkt 90 % behandeld te worden met insuline, zonder enige fundusafwijking te laten zien. Aan de andere kant zien we, dat veel R.D. patiënten geen insuline-behandeling hebben. We menen aan de hand van deze tabel te mogen aannemen, dat insuline geen ongunstige invloed heeft op de fundus.

Ook de hoeveelheid insuline speelt geen rol. (Zie tabel XV). In de leeftijdsgroep 10—19 jaar zijn 8 diabetespatiënten, die 50 E. insuline of meer per dag krijgen; in de groep van 20—29 jaar zijn er 15. Geen van dezen heeft retinitis diabetica.

Leeftijd	Hoeveelheid insuline	Diab. Patiënten	R. D. Patiënten
10—19	0	1	0
	1—14	0	0
	15—29	2	0
	30—49	1	1
	50 of meer	8	0
20—29	0	5	0
	1—14	2	0
	15—29	2	0
	30—49	3	0
	50 of meer	15	3
30—39	0	0	0
	1—14	3	1
	15—29	3	0
	30—49	9	2
	50 of meer	8	5
40—49	0	6	4
	1—14	1	0
	15—29	9	1
	30—49	11	2
	50 of meer	6	5
50—59	0	25	3
	1—14	5	2
	15—29	14	6
	30—49	10	5
	50 of meer	7	5
60—69	0	41	8
	1—14	8	3
	15—29	18	6
	30—49	6	9
	50 of meer	9	5
70—79	0	9	9
	1—14	6	1
	15—29	6	5
	30—49	1	6
	50 of meer	6	4
80—89	0	1	0
	1—14	1	0
	15—29	3	0
	30—49	0	0
	50 of meer	0	0

Tabel XV.

Aantal gebruikte Eenheden insuline bij diabetespatiënten zonder en met R.D.

Mogen we de hoeveelheid insuline als maatstaf nemen van de ernst van de diabetes, dan blijkt dus, dat de R.D. niet bepaald wordt door de ernst van de suikerziekte.

Uit het bovenstaande volgt:

1) Insuline heeft geen invloed op het ontstaan van R.D.;

2) De meeste R.D. komt voor bij niet ernstige diabetespatiënten.

3. **Nierfunctiestoring.** Op grond van de gegevens van de Diabetespolikliniek bleek slechts 15 % van de R.D. patiënten een albuminurie te hebben. Het is begrijpelijk, dat onder de patiënten, die poliklinisch werden onderzocht, zich geen comapatiënten bevonden. Volledigheidshalve moet dit nog even vermeld worden, daar juist gedecompenseerde diabetici vaak een albuminurie vertonen.

Dat bij diabetici meer nieraandoeningen worden gevonden dan bij niet-diabetici, en dat bij autopsie is gebleken dat een renale arterio-sclerose met zijn gevolgen ook meer voorkomt bij diabetici, is uit de aard der zaak een interne aangelegenheid en niet een ophthalmologische. De oogarts interesseert alleen de vraag, of een nierfunctiestoring de oorzaak kan zijn van een R.D.

Dezelfde opmerking geldt voor de vooral sinds 1939 steeds meer beschreven intercapillaire glomerulo-sclerose, waarbij veel hyaline-afzetting wordt gevonden tussen de capillairen van de glomeruli, met een arterio-sclerose en vette degeneratie van de arteriolen. Deze aandoening zou vaak gezien worden bij de ouder wordende jonge diabetespatiënten.

Het spreekt vanzelf, dat een R.D. patiënt een nierfunctiestoring kan krijgen, en naast zijn verschijnselen van retinitis diabetica die van een retinitis albuminurica kan vertonen, dus het beeld kan geven van een mengvorm.

Dat evenwel een nieraandoening voorwaarde is voor het verkrijgen van een R.D., is onjuist, hetgeen blijkt uit tabel XVI.

De gebruikte gegevens zijn verkregen uit de poliklinische statussen van de Interne Afdeling. Het spreekt vanzelf, dat deze gegevens voor dit onderzoek niet de meest juiste zijn, doch dat ze eerder de veronderstelling, dat een nierfunctiestoring niet de oorzaak zal zijn van een R.D. ongunstig zullen beïnvloeden. Immers op de interne polikliniek zal men vooral de nierfunctie-proeven hebben verricht bij die diabetespatiënten, die om de een of andere reden verdacht waren van een nieraandoening.

Uit tabel XVI blijkt, dat voor het bepalen van de nierfunctie

Nierfunctieproeven						
Naam	Alb.	Sed.	S. Gew.	Rowntree	Van Slijke	Ureum
W.	—			67 0/0		0,380
H.	—			50 0/0	83 0/0 van 54	0,250
K.	—					0,400
L.	—					0,583
B.	+	cyl.		45 0/0		0,512
B.	—			55 0/0		
B.	—				65 0/0 van 54	
D.	+			60 0/0	63 0/0 van 54	0,390
G.	—					0,320
J.	—					0,100
K.	—	—		60 0/0	58 0/0 van 54	
K.	—					0,380
K.	—	—				0,375
K.	—	—	1021		71 0/0 van 54	0,275
K.	—	—	1022		57 0/0 van 54	
L.	—				87 0/0 van 54	
L.	—				41 0/0 van 54	0,465
M.	—				91 0/0 van 54	
N.	—			59 0/0		0,350
O.	—					0,450
P.	—	—				0,350
R.	—	—			124,6 0/0 v. 54	0,560
S.	—					0,255
S.	—	—	1018		80 0/0 van 54	0,345
S.	+			34 0/0		0,410
T.	+	cyl.				0,620
V.	—					0,275
V.	+	r. bl. l.		67 0/0	41,3 0/0 v. 54	
W.	spoor					0,610
B.	—				91 0/0 van 54	
H.	—				68,5 0/0 v. 54	
H.	—				115 0/0 v. 54	0,430
K.	—					0,800
R.	—					0,157
I.	—		1030		76 0/0 van 54	0,420
G.	+	—	1019		78 0/0 van 54	0,360

Tabel XVI.

Nierfunctieproeven bij patiënten met R.D.

niet alleen is gebruik gemaakt van het al of niet aanwezig zijn van een albuminurie en vormelementen, doch ook van de meest moderne methodes. Bepaald werden nl. het ureumgehalte (normaal max. 0,5 g/l), de phenolphthaleïneproef volgens Rowntree (na 2 uur 10 minuten moet 50—70 % van de intramusculair ingespoten hoeveelheid zijn uitgescheiden), en de urea-clearance volgens van Slijke (70 % of hoger is normaal, 40—70 % betekent een matige afwijking).

De tabel toont aan, dat er enkele patiënten zijn met duidelijke pathologische waarden en dus een nierfunctiestoring, doch tegenover dit geringe aantal staan zeer veel patiënten, waar de gevonden waarden volkomen binnen de normale grenzen zijn gelegen. Bij deze patiënten moeten we dus op grond van de gegevens, globaal genomen besluiten tot een normale nierfunctie. Bij enkele patiënten zijn de gegevens wat meer uitgebreid en menen we met nog meer overtuiging tot een normale functie van de nieren te kunnen besluiten. Slechts de tegenwerping kan gemaakt worden, dat er geen concentratie- en verdunningsproeven zijn genoteerd. Hier staat evenwel tegenover, dat de soortelijke gewichten van 5 gewoon genomen urines, in de tabel van boven naar beneden, respectievelijk bedragen 1021 (reductie 0,9 %), 1022 (reductie negatief), 1018 (reductie negatief), 1038 (reductie spoor) en 1019 (reductie negatief) bij verder normaal gevonden andere waarden, waardoor aan het afwezig zijn van de concentratie- en verdunningsproeven wordt tegemoetgekomen bij deze patiënten.

Volledigheidshalve zijn op ons verzoek door coll. Nieveen van de Diabetes-polikliniek van vijf willekeurig genomen patiënten met een R.D., de nierfunctieproeven verricht. De uitslagen waren de navolgende:

Ureumgehalte bloed respect. 405, 302, 385, 370 en 492 mg/l; van Slijke respect. 80 %, 102 %, 118 %, 78% en 62 %, alle van 54. Concentratievermogen van de nieren respect.: 1035, 1029, 1030, 1031 en 1034. (Deze soortelijke gewichten zijn alle na aftrek van de eventueel in de urine aanwezige glucose.)

Gezien de uitkomsten van de nierfunctie-proeven van deze vijf willekeurig genomen R.D. patiënten, zijn we overtuigd, dat, als systematisch bij alle patiënten met R.D. nierfunctieproeven worden verricht, nog meer zal blijken dat de nierfunctiestoring voor het ontstaan van een R.D. zeker niet in aanmerking komt. Dat bij een R.D. patiënt een nieraandoening kan voorkomen en als gevolg

daarvan een mengvorm van zijn retinitis is reeds eerder meege-
deeld.

4. **Hypertensie.** Om het verband na te gaan tussen hypertensie en R.D., is bij 281 diabetespatiënten en 102 R.D. patiënten de bloeddruk gemeten met de kwikbloeddrukmeter. Om nerveuze invloeden op de druk te elimineren, werden de patiënten eerst rustig in de polikliniek geplaatst, gedurende ongeveer $\frac{3}{4}$ uur, welke tijd werd benut om ze met een mydriaticum te behandelen. Hierna waren ze volkomen op hun gemak en werd de bloeddruk gemeten. Als grens van normaal naar pathologisch werd aangenomen 160 mm Hg voor de systolische en 90 mm Hg voor de diastolische bloeddruk, waarden, welke vrij algemeen in de literatuur als zodanig worden opgegeven. Het resultaat toont fig. XIII, waarbij

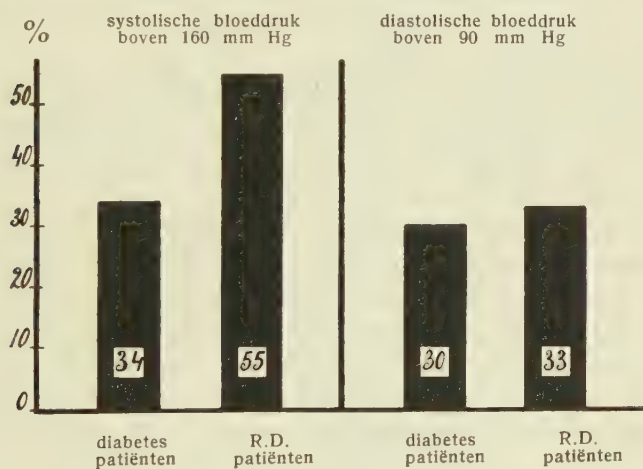


Fig. XIII.

Vergelijking van de systolische en de diastolische bloeddruk in procenten van diabetespatiënten zonder en met R.D.

op de linker helft is aangegeven de percentsgewijze hoeveelheid diabetes- en R.D.-patiënten met een systolische bloeddruk van boven de 160 mm Hg en op de rechter helft hetzelfde ten opzichte van de diastolische bloeddruk boven de 90 mm Hg. Van de R.D. patiënten blijkt 45 % een systolische bloeddruk te hebben beneden de 160 mm Hg en 67 % een diastolische beneden de 90 mm Hg. Aan de andere kant hebben 34 % van de diabetici een systolische bloeddruk boven de 160 mm Hg en 30 % een diastolische boven de 90 mm Hg zonder ook maar een spoor van een R.D. te vertonen. Hier mogen we zeer zeker uit concluderen, dat de hypertensie

niet de oorzaak is van de R.D. en dat het axioma van Volhard absoluut als onjuist is te beschouwen.

Wel is het aan geen twijfel onderhevig, dat de bloeddruk, zowel systolisch als diastolisch bij de R.D. patiënten procentueel meer pathologisch verhoogd is, dan bij de diabetici zonder R.D. Dit zal waarschijnlijk samenhangen met de waarneming, dat tot de R.D. patiënten behoren die zieken, die reeds lang de diabetes hebben en op grond daarvan meer sclerose zullen vertonen van de vaten, met als gevolg een meerdere stijging van de bloeddruk.

Als we de bloeddruk nagaan van de R.D. patiënten uit de leeftijdsgroep van 20—39 jaar, dan blijkt deze respect. te zijn:

125/80	150/75	110/80	175/78	125/80	115/80	130/80
120/70	115/78	120/65	120/75	125/80	110/70	120/80,

hetgeen mede een reden is voor het niet aannemen van een hypertensie als veroorzaker van de R.D.

De gemiddelde bloeddruk van diabetici ligt hoger dan bij normalen, gelijk is aangegeven in de literatuur. Ten opzichte evenwel van de hier behandelde vraag of hypertensie de oorzaak kan zijn van R.D., heeft dit feit geen belang.

5. **Arterio-sclerosis.** Wie eenmaal een retinitis arterio-sclerotica heeft gezien, zal onmiddellijk moeten toegeven, dat dit beeld met zijn grotere, meer oppervlakkig gelegen haemorrhagieën, met zijn oedeem van de retina en af en toe zijn exsudaten, met zijn uitgesproken sclerose, geheel anders is dan dat van de R.D. Arterio-sclerose der netvliesvaten kan dus exsudaten en bloedingen geven. Het afwijkende beeld dat men bij diabetes vindt zou men aldus kunnen verklaren, dat hier de sclerose zich meer in de kleine vaten zal localiseren, bij de gewone arterio-sclerose daarentegen voornamelijk in de grote. Een ander argument, dat zou pleiten voor sclerose als oorzaak van de R.D., is het stijgen van het percentage van de R.D. met de leeftijd. Immers door de insuline worden de diabetici ouder en vervallen meer in de arterio-sclerotische groep. Evenwel fig. VII bewijst, dat de stijging van het percentage R.D. mede wordt veroorzaakt door de leeftijdsgroep van 30—39 jaar, hetgeen tegen arterio-sclerose als oorzaak pleit. Uit tabel VI en fig. X is bovendien ook gebleken, dat het niet zozeer de leeftijd is van de patiënt, die de R.D. bepaalt, doch de duur van de diabetes, welke duur door de betere dieetbehandeling en door de insuline aanmerkelijk wordt vergroot. En nu zal de langere duur van de diabetes ook wel meer arterio-sclerose geven (zie Hoofd-

stuk II, onder probleemstelling IX, 5), doch gaan we nu de groep van 30—39 jaar nader beschouwen, dan mogen we aannemen:

1. In deze groep komt geen ouderdoms-sclerose voor.
2. De patiënten uit deze groep met een duur der diabetes van korter dan 10 jaar hebben practisch geen arterio-sclerose (Warren).
3. Gezien de geregelde en goede contrôle door de diabetes-polikliniek mag men aannemen (Rabinowitsch), dat de diabetes in de eerste 10 jaren geen arterio-sclerose veroorzaakt.
4. Toch heeft 13,5 % der patiënten, die voldoen aan de drie boven genoemde constatering en een R.D. (zie tabel IV).
5. Hieruit kunnen we concluderen, dat arterio-sclerosis niet de oorzaak is van de R.D.

Het zozeer uiteenlopen in de procentuele waarneming van een sclerosis vasorum retinae bij de verschillende schrijvers vindt zijn verklaring in de individueel verschillende opvatting, wanneer we wel en wanneer we niet mogen spreken van een sclerose van de netvliesvaten. Onze criteria zijn aangegeven onder de probleemstelling (Hoofdstuk II, IX, 5). Op grond van deze als eis gestelde diagnostische kenmerken vonden we bij de diabetici zonder R.D. 13 % (nl. 36 maal sclerose bij het spiegelen van de zichtbare fundi van 274 diabetespatiënten) en bij de R.D. patiënten 36 % sclerosis vasorum retinae (nl. in de fundi van 97 R.D. patiënten 35 maal sclerose). Dat we bij de R.D. patiënten meer sclerose vinden is duidelijk, want:

1. Een lange duur van de diabetes geeft vaak R.D.
 2. Een lange duur van de diabetes geeft vaak arterio-sclerose (Warren).
 3. Op grond van 1 en 2 hebben R.D. patiënten meer sclerose.
- Zoals evenwel reeds vroeger werd aangetoond, bewijst dit hogere percentage geenszins dat de sclerose de oorzaak van de R.D. zou zijn.

Gaan we de sclerose van de retinavaten na in verband met de leeftijd, dan vinden we tot aan 30 jaar slechts éénmaal bij een diabeticus zonder fundusafwijkingen deze aandoening, terwijl we toch $4 \times$ R.D. vinden tot aan deze leeftijd. In de groep 30—39 jaar hebben van de 11 R.D. patiënten slechts 4 een sclerose en in de groep 40—49 jaar slechts 3 van de 11 R.D. patiënten. De meeste sclerose wordt gevonden boven de 50 jaar, zowel bij de diabetici zonder, als met fundusafwijkingen, en wel respect. in

percentages van 15 en 37. Mochten we dus de zichtbare sclerose nemen om te beoordelen of de arterio-sclerose als veroorzaker van de R.D. is op te vatten, dan blijkt uit bovenstaande, dat deze mening onjuist is (denk aan de groep 30—49 jaar).

Ook het onderzoek naar de capillaire fragiliteit bewijst duidelijk, dat arterio-sclerose niet de oorzaak kan zijn van een R.D., doch dat er andere, onbekende vaatwand-beschadigende agentia bij diabetes aanwezig zijn (zie blz. 76).

Daar we in meerdere gevallen van algemene vaatsclerose een hogere bloeddruk vinden dan normaal, is dit ook nagegaan bij de sclerosis vasorum retinae, waarbij bleek, dat van de patiënten met een sclerose van de retina-vaten 40 % een volkomen normale bloeddruk had (d.w.z. maximaal beneden de 160 mm Hg en minimaal beneden de 90 mm Hg). Hieruit kunnen we concluderen, dat een normale bloeddruk niets zegt omtrent het al of niet aanwezig zijn van een sclerose der netvliesvaten.

6. Capillaire fragiliteit. A priori was niet te zeggen, of de methode van de negatieve druk (zuignap) of die van de positieve druk (stuwband) voor poliklinisch onderzoek het meest bruikbaar was. Zij werden daarom in de beginne beide toegepast. Als negatieve methode gebruikten we de methode van Brown, waarvoor een zeer eenvoudig instrumentarium nodig is, nl. een kopglaasje van 1 cm middellijn, een motortje om het vacuum op te wekken en een kwikmanometer om het vacuum af te lezen. In plaats van het motortje zou evengoed een grote spuit gebruikt kunnen worden. Aangezien het een poliklinisch onderzoek betrof, werd als plaats van bepaling van de petechiën bij negatieve druk genomen de supraclaviculaire streek, welke vrijwel altijd gemakkelijk is te bereiken. De methodiek was de navolgende: Het motortje wordt aangezet, het kopglas opgezet en een vacuum gemaakt van b.v. 80 mm Hg gedurende 1 minuut, daarna wordt de motor afgezet en het aantal petechiën in de cirkel met 1 cm doorsnee van het kopglas geteld met behulp van een loupe, onder goede belichting.

Blijkt het aantal petechiën veel, b.v. 6 te bedragen, dan gaat men opnieuw bepalen bij telkens 5 mm lagere druk, totdat men slechts 1 of 2 petechiën vindt. De negatieve druk, waarbij 1 of 2 petechiën in de cirkel van het kopglas ontstaan, is wat Borbély noemt de „kritische druk”. Bij de 45 patiënten, waarbij zowel de negatieve als de positieve drukmethode werd gebruikt, bleken de uitkomsten in 71 % der gevallen volkomen overeen te stemmen. Als abnormaal

werd aangenomen, zoals door Brown is aangegeven, een negatieve druk beneden de 100 mm Hg. Bij het verdere onderzoek werd uitsluitend de positieve druk-methode toegepast, en wel om de navolgende redenen:

1. Poliklinisch kost de negatieve druk-methode te veel tijd.
2. Men kan er niet bij weglopen en in die tussentijd iets anders gaan doen.
3. Bij het vasthouden van het kopglas moet de vasthoudende hand een weinig druk uitoefenen om afvallen van het kopglas te voorkomen, hetgeen „positieve druk” betekent en dus een onzuiverheid invoert.
4. Bij het opzetten van het kopglas wordt, doordat de huid van de éne patiënt soepeler is dan van de andere, een verschillend oppervlak aan huid naar binnen gezogen en dus niet in alle gevallen de petechiën bepaald op precies dezelfde huidoppervlakte.

De positieve druk-methode, die in principe is aangegeven door Rumpel en Leede, is beter. Als meetdruk werd genomen die druk, welke constant in het vaatstelsel heerst, nl. de diastolische druk. Het benodigde instrumentarium is al zeer eenvoudig, nl. een bloeddrukmeter, een stethoscoop, een lineaal, een apparaatje om op de arm een cirkel te stempelen en een loupe. De methodiek is als volgt: Aan de éne arm wordt de bloeddruk gemeten, terwijl de bepaling van het aantal petechiën wordt gedaan aan de andere arm, daar de bloeddrukopname, al is het maar zeer kort, toch een stuwing veroorzaakt en dus de meting van de capillaire fragiliteit zou beïnvloeden. Op 3 cm beneden de verbindingslijn van de epicondylus wordt de cirkel met een middellijn van 4 cm dusdanig op de onderarm afgedrukt, dat de bovenrand van deze cirkel samenvalt met de genoemde verbindingslijn. Een grotere middellijn is niet wenselijk vanwege het soms groot aantal petechiën, dat moet worden geteld. (In tegenstelling tot Göthlin wordt de elleboogsplooi niet genomen, omdat de proef hier vaak door abnormaal veel bloedingen ongunstig wordt beïnvloed). Vervolgens wordt de band van de bloeddrukmeter (kwik) aangelegd, de arm op harthoogte op tafel geplaatst en de druk in de meter opgepompt tot de gevonden diastolische waarde en daarop gehouden gedurende 5 minuten. Bij een goed sluitende meter kan men in deze 5 minuten andere bezigheden verrichten, hetgeen voor een poliklinisch onderzoek van zeer veel belang is. Na precies 5 minuten

(op de seconde) wordt de druk weggenomen en met een loupe, bij goed licht, het aantal petechiën binnen de cirkel geteld. Twijfelt men bij een rood vlekje of het al dan niet een petechie is, dan kan men zulks door wegdrukken met een glazen spatel of met de vinger heel gemakkelijk uitmaken. Eventueel vóór de proef aanwezige petechiën kan men onthouden en later aftrekken, of ook evenals andere misleiding gevende ongerechtigheden vooruit merken met een dermograaf. O.i. heeft deze methode voordelen boven de negatieve druk-methode en heeft ze grote tijdsvoordelen boven de methode van Göthlin, welke toch altijd een half uur kost en bovendien slechts kleine getallen geeft, waardoor de kans op fouten groter wordt.

Ter afkorting zal in het vervolg van dit verslag het aantal petechiën worden aangegeven met M.C.F. (mate van capillaire fragiliteit).

Alvorens de M.C.F. te bepalen bij onze patiënten, hebben we deze eerst bepaald bij normale personen en wel bij 50 mensen van verschillende leeftijden, tussen 20 en 60 jaar, zowel mannen als vrouwen. De M.C.F. bleek bij deze normale personen meestal 0, hoogstens 5 te zijn. Op grond hiervan werd in het vervolg een

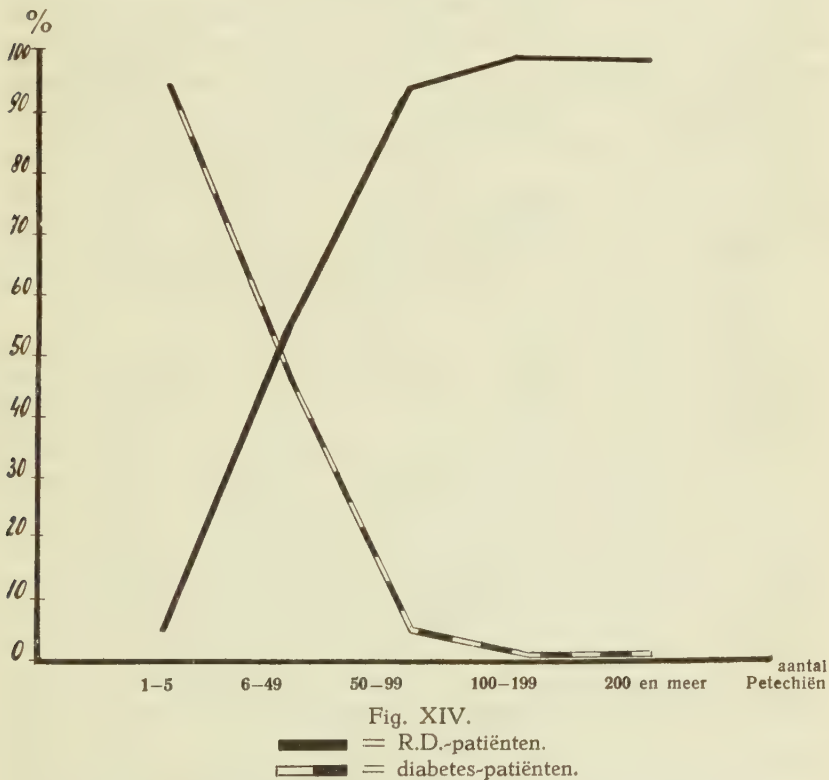
	1—5 Pet.		6—49 Pet.		50—99 Pet.		100—199 Pet.		200 of meer P.	
Leeftijd	Diab.	R. D.	Diab.	R. D.	Diab.	R. D.	Diab.	R. D.	Diab.	R. D.
10—19	14	0	2	1	0	0	0	0	0	0
20—29	15	0	3	1	0	1	0	0	0	0
30—39	7	1	6	4	0	3	0	0	0	0
40—49	6	1	3	6	0	1	0	1	0	1
50—59	21	0	10	12	1	3	0	3	0	2
60—69	32	3	11	15	0	7	0	1	0	2
70—79	11	1	6	11	0	6	0	2	0	1
80—89	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Totaal	107	6	43	50	1	21	0	7	0	6
0/0	95	5	46	54	5	95	0	100	0	100

Tabel XVII.

Resultaten van de bepaling van de M.C.F. bij 151 diabetes-patiënten zonder en 90 met R.D.

hogere waarde dan 5 als pathologisch beschouwd. Van 151 diabetici zonder fundusafwijkingen en van 90 R.D. patiënten werd de M.C.F. bepaald. Het resultaat toont tabel XVII.

Hieruit ziet men, dat een normale M.C.F. wordt gevonden bij 71 % van de diabetespatiënten en bij 6,6 % van de R.D. patiënten. Beschouwen wij de cijfers van deze tabel gaande van links naar rechts, dan blijkt zeer duidelijk een toename van de grootte van de M.C.F. bij de R.D. van 5 % tot 100 % en een afname bij de diabetespatiënten van 95 % tot 0 %. In een grafiek komt deze stijging bij de R.D. patiënten en de daling bij diabetici nog beter tot uiting (zie fig. XIV).



Een verhoging van de M.C.F. bij een diabetespatiënt boven het normale kan dus welhaast doen besluiten tot een R.D., nog vóór deze diagnose door oogspiegel-onderzoek is gesteld. Immers van de 90 R.D. patiënten vertoonden slechts 6 (7 %) een normale M.C.F. Van de 151 diabetici vertoonden 107 (71 %) een normale

M.C.F. De resterende 29 % van deze laatsten is terug te vinden in de M.C.F.-groep van 6—49 petechiën. Het is niet uitgesloten, dat bij deze 29 % vele patiënten zijn, bij wie bij nauwkeuriger onderzoek alsnog bloedingen zouden zijn te vinden, of bij wie na zekere tijd bloedingen zullen gaan optreden.

We zullen nu de verhoging van de M.C.F. bij de R.D. patiënten vergelijken in verband met de leeftijd. Het blijkt dan, dat deze in de leeftijdsgroep van 10—49 jaar verhoogd is bij 90,5 %, en in de leeftijdsgroep van 50 jaar en ouder bij 94 %. Hieruit volgt, dat de leeftijd voor de capillaire fragiliteitsverhoging van weinig belang is. Daar de verhoging van de M.C.F. vaak parallel loopt met de R.D., is de leeftijd ook van weinig belang bij de R.D., hetgeen dus overeenkomt met wat op voorgaande bladzijden is gevonden (Hoofdstuk III onder III, Leeftijd en retinitis diabetica).

De M.C.F. van 6—49 petechiën vormt een mooie overgang, vandaar dat deze groep is uiteengerafeld volgens tabel XVIII.

Leeftijd	6—14 Pet.		15—29 Pet.		30—49 Pet.	
	Diab.	R. D.	Diab.	R. D.	Diab.	R. D.
10—19	1	0	1	0	0	1
20—29	3	1	0	0	0	0
30—39	3	3	1	0	2	1
40—49	2	2	1	2	0	2
50—59	4	6	2	1	4	5
60—69	9	5	2	8	0	2
70—79	5	1	1	6	0	4
80—89	1	0	1	0	0	0
Totaal	28	18	9	17	6	15
0/0	61	39	35	65	29	71

Tabel XVIII.

Splitsing van de verhoogde M.C.F. van 6—49 petechiën bij „gewone” diabetici en R.D. patiënten.

Uit deze tabel blijkt eveneens, dat naarmate het aantal petechiën stijgt, het aandeel van „gewone” diabetespatiënten steeds kleiner, dat van de retinitispatiënten steeds groter wordt. Overzichtelijk blijkt dit ook uit fig. XV, waarin de zwarte lijn het aantal retinitis-

patiënten, de geblokte lijn het aantal „gewone” diabetici aangeeft (beide in procenten) bij steeds stijgend getal petechiën.

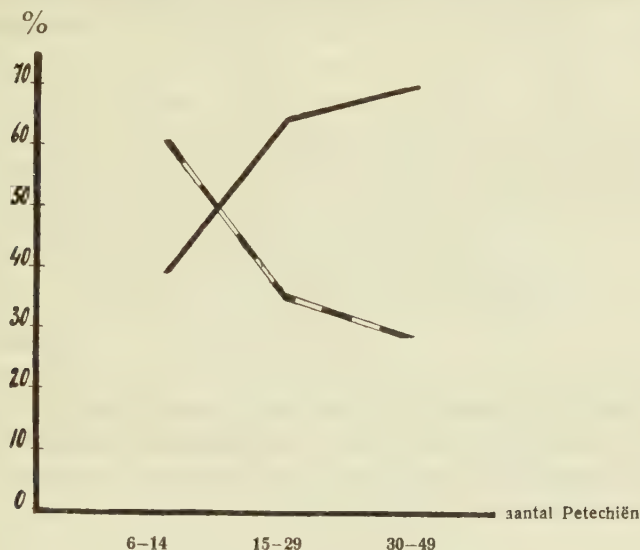


Fig. XV.

— = R.D.-patiënten.

- - - = diabetes-patiënten zonder R.D.

Wellicht hebben deze waarnemingen ook interne betekenis, daar de toegenomen fragiliteit van de vaatwand zich in het gehele lichaam voordoet. De ontstane bloedingen kunnen wij slechts in het netvlies waarnemen, doch het is geenszins onmogelijk, dat zij ook in andere organen zullen optreden.

In het begin van dit hoofdstuk is aangetoond, dat de duur van de diabetes van veel belang is voor het ontstaan van een R.D. Op grond van deze opvatting is bij 222 patiënten ook nagegaan, hoe het gesteld is met de M.C.F.-verhoging en de duur van de diabetes. Het resultaat toont ons tabel XIX. Hieruit blijkt bij langere duur van de diabetes een duidelijke procentuele toename van 38 % tot 73 % van de verhoogde M.C.F. ¹⁾. De duur van de diabetes heeft dus grote betekenis voor de toename van de algemene capillaire fragiliteit.

¹⁾ Dit getal is kleiner dan het totale aantal patiënten (241) waarbij de M.C.F. werd bepaald. Van een deel was nl. de duur van de diabetes niet bekend, en verder zijn de gevallen met een duur van 20 jaar of meer niet opgenomen, daar hun aantal te gering was om statistische waarde te hebben.

	M. C. F.		M. C. F.	
Duur	Normaal	%	Verhoging	%
0-4.9	63	62	38	38
5-9.9	19	40	26	60
10-14.9	16	35	30	65
15-19.9	8	27	22	73

Tabel XIX.

Invloed van de duur der diabetes op de M.C.F.

In aansluiting aan deze bespreking omtrent de M.C.F. komen we terug op de arteriosclerose als eventuele oorzaak van de R.D. (zie blz. 70). Hiertoe zijn onderzocht 56 patiënten waarbij op de interne polikliniek de diagnose „algemene arteriosclerose” was gesteld. Het resultaat toont fig. XVI.

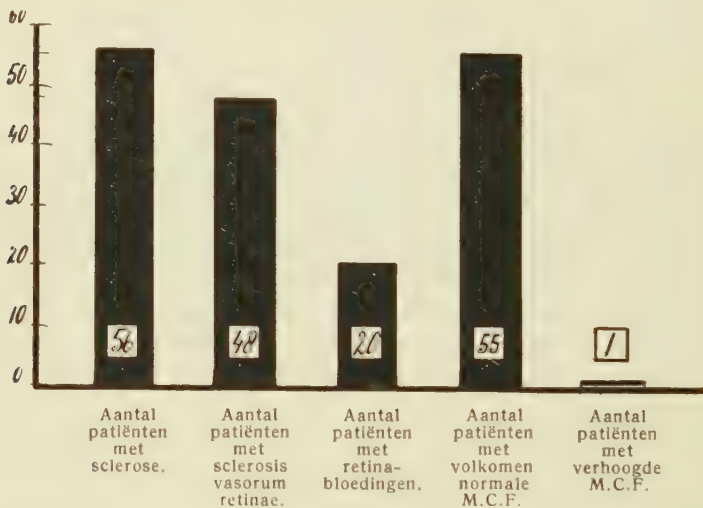


Fig. XVI.

Gegevens omtrent de door de Interne Polikliniek gezonden patiënten met arteriosclerosis.

Van deze 56 arterio-sclerotici hadden 48 een sclerose der netvliesvaten, 20 vertoonden retina-bloedingen en 1 patiënt had exsudaten in de fundi. Het interessante was nu, dat van deze

56 patiënten, 55 een volkomen normale M.C.F. bleken te hebben. Slechts één had een verhoogde waarde; hij vertoonde tevens een albuminurie. Zou men willen volhouden, dat de retinitis diabetica door vaatsclerose wordt veroorzaakt, dan zou men volgens bovenstaande cijfers moeten verwachten, dat van de 90 patiënten met retinitis, ongeveer 88 een normale fragiliteit van de vaatwand zouden vertonen. In werkelijkheid hebben slechts 6 een normale M.C.F. Bloedingen in het netvlies kwamen ook bij de patiënten met algemene arterio-sclerose in grote getale voor (bij 20 van de 56). Hieruit blijkt onomstotelijk dat, al komen bij beide ziekten netvliesbloedingen voor, wij bij de diabetes met een geheel andere beschadiging van de vaatwand te doen hebben dan bij de arterio-sclerose. De arterio-sclerose kan dus onmogelijk de oorzaak van retinitis diabetica zijn. Dat we te doen hebben met bloedingen of per diapedesin of per rhexin, door de een of andere vaatwandaandoening is zeker, het beschadigende agens is evenwel voorlopig onbekend. Het is niet ondenkbaar, dat dit agens ook tegelijk via de vaatwandverandering op de duur aanleiding kan geven tot zowel de generaliseerde als de niersclerose.

X. Therapie van de retinitis diabetica.

Bij het begin van dit onderzoek was de stof rutine in de literatuur wel reeds beschreven, doch in Nederland nog niet verkrijgbaar. Oorspronkelijk werd daarom aan de patiënten met R.D., vitamine C voorgeschreven in de hoop dat deze een gunstige invloed zou hebben op de netvliesbloedingen, en de M.C.F. tot normale waarden zou doen dalen. Zelfs een geringe vermindering van de capillaire fragiliteit zou al een therapeutisch succes hebben betekend. Uit tabel XX blijkt evenwel, dat de resultaten zeer pover waren.

Hoegenaamd geen verbetering van de M.C.F. vonden we bij 76 % der patiënten. Slechts 2 van de 13 toonden een verbetering, terwijl bij 1 patiënt na een grote hoeveelheid vitamine C wel is waar een lagere M.C.F. optrad, welke evenwel toch nog pathologisch verhoogd bleef. Kortom deze therapie met vitamine C was zeer onbevredigend en gaf geen reden tot voortzetten.

Gelukkig kwam al spoedig, nadat deze therapie onvoldoende resultaat had opgeleverd, de farutine ter beschikking. Deze farutine is in de handel verkrijgbaar in tabletten van 20 mg rutine. Ze heeft het nadeel van nog te duur te zijn, althans voor de meeste patiënten

Naam	M. C. F.	Vit. C.	Duur	M. C. F.	Resultaat
H.	27	18 g	2 mnd	45	nihil
H.	338	36 g	4 mnd	300	nihil
K.	23	18 g	2 mnd	31	nihil
L.	9	27 g	3 mnd	2	goed
H.	16	13.5 g	2 mnd	1	goed
A.	7	6.75 g	1 mnd	110	nihil
B.	219	6 g	2 mnd	200	nihil
D.	79	15 g	3 mnd	32	matig
G.	28	18 g	2 mnd	52	nihil
I.	33	18 g	2 mnd	18	nihil
K.	83	27 g	3 mnd	80	nihil
S.	7	15 g	3 mnd	7	nihil
W.	23	24 g	4 mnd	44	nihil

Tabel XX.

Overzicht van de behandeling van R.D. patiënten met vitamine C.

van onze polikliniek. Wij hebben de werking van dit routine-praeparaat kunnen nagaan bij 47 patiënten met een verhoogde M.C.F. De resultaten van deze therapie zijn samengevat in tabel XXI.

De dosering bestond meestal uit 3 d.d. 2 tabletten à 20 mg rutine per tablet, een enkele keer 3 d.d. 1 tablet. De toegepaste dosering bij elke patiënt is gemakkelijk te berekenen, daar naast de hoeveelheid gegeven rutine ook de tijdsduur, waarover het werd gebruikt is aangegeven, waarbij onder 1 maand steeds 30 dagen werd verstaan. Uit theoretisch oogpunt had het meeste belang de vraag, of met deze therapie een verlaging zou optreden van de capillaire fragiliteit. Voor de praktijk en voor de patiënt staan natuurlijk de resultaten van het fundus-onderzoek op de voorgrond. Ook deze zijn in een kolom van tabel XXI vermeld. Door kleine schetsjes van de localisatie en van het aantal petechiën in de fundi der patiënten, alsook door de kleur van de bloedingen werd een zekere aanwijzing verkregen, of er gedurende de rutine-therapie verse bloedingen waren ontstaan of niet en of eventueel reeds tevoren bestaande bloedingen waren verdwenen.

					Fundus		
Naam	M.C.F.	Rutine	Duur	M.C.F.	Haemorrh.	Exsud.	Resultaat
1. H.	45	7.2 g	2 mnd	2	enkele verse	status quo	goed
2. W.	56	10.8 g	4 mnd	0	alle weg	st. q.	goed
3. H.	300	10.8 g	3 mnd	60	geen verse	st. q.	matig
4. K.	31	3.6 g	2 mnd	2	geen verse	st. q.	goed
5. A.	110	5.4 g	3 mnd	0	geen verse	st. q.	goed
6. B.	53	3.6 g	2 mnd	8	geen verse	st. q.	goed
7. B.	54	3.6 g	2 mnd	8	geen verse	st. q.	goed
8. B.	24	3.6 g	1 mnd	7	geen verse	st. q.	goed
9. B.	200	1.8 g	1 mnd	150	2 verse	st. q.	matig
10. D.	200	1.8 g	1 mnd	4	daarna onttrokken en aan behandel- ling	st. q.	goed
11. D.	32	6 g	3 mnd	2	geen verse	st. q.	goed
12. T.	200	3.6 g	1 mnd	30	geen verse	st. q.	goed
13. G.	52	4.8 g	2 mnd	7	geen verse	verse	goed
14. H.	65	7.2 g	2 mnd	3	geen verse	st. q.	goed
15. H.	36	1.8 g	1 mnd	0	geen verse	st. q.	goed
16. I.	25	3.6 g	2 mnd	5	geen verse	st. q.	goed
17. K.	125	3.6 g	1 mnd	25	geen verse	st. q.	goed
18. K.	58	3.6 g	1 mnd	8	daarna slecht gebruikt	st. q.	goed
19. K.	55	3.6 g	1 mnd	3	geen verse	st. q.	goed
20. K.	80	5.4 g	3 mnd	1	geen verse	verse	goed
21. L.	40	0.840 g	1 week	30	geen verse	st. q.	goed
22. M.	144	3.6 g	1 mnd	1	geen verse	st. q.	goed
23. M.	40	7.2 g	3 mnd	6	geen verse	st. q.	goed
24. M.	31	7.2 g	3 mnd	4	geen verse	st. q.	goed
25. M.	35	7.2 g	2 mnd	3	geen verse	st. q.	goed
26. M.B.	105	3.6 g	2 mnd	1	alle weg	st. q.	goed
27. N.K.	60	2.4 g	3 week	40	niet terug	geweest	matig
28. O.	45	3.6 g	2 mnd	8	geen verse	verse	goed
29. P.	80	3.6 g	1 mnd	17	geen verse	st. q.	goed
30. S.	48	7.2 g	2 mnd	3	geen verse	st. q.	goed
31. S.	80	3.6 g	1 mnd	80	geen verse	st. q.	slecht
32. S.	7	2.4 g	1 mnd	5	alle weg	st. q.	goed
33. V.	50	7.2 g	2 mnd	70	verse	verse	slecht
34. V.O.	18	3.6 g	1 mnd	14	geen verse	st. q.	matig
35. W.	68	7.2 g	3 mnd	3	slecht gebruikt	verse	goed
36. W.	15	1.8 g	1 mnd	3	geen verse	verse	goed
37. W.	44	3.6 g	2 mnd	13	geen verse	st. q.	matig
38. B.K.	20	5.4 g	3 mnd	14	geen verse	st. q.	matig
39. B.	40	3.6 g	1 mnd	40	geen verse	st. q.	slecht
40. E.	27	3.6 g	1 mnd	2	niet weer geweest	st. q.	goed
41. H.	50	7.2 g	2 mnd	9	alle weg	st. q.	goed
42. H.	23	7.2 g	2 mnd	10	geen verse	st. q.	matig
43. K.	30	3.6 g	1 mnd	16	geen verse	st. q.	goed
44. K.	14	3.6 g	1 mnd	40	geen verse	st. q.	slecht
45. K.	39	7.2 g	2 mnd	4	slecht gebruikt	st. q.	goed
46. B.	70	10.8 g	3 mnd	3	geen verse	st. q.	goed
47. B.	50	7.2 g	2 mnd	2	geen verse	st. q.	goed

Tabel XXI.

Resultaten van de rutine-therapie bij R.D. patiënten.

De invloed op de exsudaten kan eveneens uit de tabel worden afgelezen. Wanneer omtrent de haemorrhagiën geen zekerheid betreffende een eventueel verdwijnen bestond, werd slechts in de tabel „geen verse” opgenomen.

In de beoordeling van het resultaat is een vrij strenge maatstaf aangelegd met uitzondering misschien van patiënt 21, die slechts van 40 op 30 daalde. Toch is dit resultaat als goed gekwalificeerd, aangezien het reeds werd bereikt na een week rutinegebruik.

Het blijkt, dat 77 % van de patiënten op het gebruik van rutine een goed resultaat laten zien ten opzichte van de M.C.F., terwijl in verschillende gevallen alle netvliesbloedingen waren verdwenen. Bij patiënt 9B waren 2 nieuwe bloedingen gekomen en was de reactie op rutine ook wat de M.C.F. betreft slecht, doch deze patiënte, die zich verder aan de beoordeling onttrok, heeft vermoedelijk het medicament ook slecht gebruikt, gezien haar psychische instelling en bovendien ook te kort. In veel gevallen waren er in de fundi zeer zeker geen nieuwe bloedingen bij gekomen. Op de exsudaten schijnt het rutine geen werking uit te oefenen, er kwamen zelfs gedurende het gebruik verscheidene verse bij. Waar het rutine in 77 % een verbetering gaf, verdient het zeker te worden toegepast in alle gevallen van verhoogde capillaire fragiliteit. Vervolgens werd de vraag gesteld: „Blijft de M.C.F., nadat ze door het rutinegebruik normaal is geworden bij het weglaten van de therapie normaal of gaat zij weer stijgen, m.a.w. is het resultaat blijvend of slechts aanwezig, zolang de patiënt rutine gebruikt?” Hiertoe zijn 13 patiënten opnieuw onderzocht, ze hadden respect. 1, 2, 3 tot 5 maanden geen rutine gehad. Deze 13 patiënten zijn samengevoegd in tabel XXII.

38 % van deze patiënten hadden een vrijwel normale M.C.F. behouden, bij de rest was de capillaire fragiliteit weer van matig tot flink toegenomen. Geven we deze patiënten opnieuw rutine, dan zien we de M.C.F. weer dalen. Men krijgt de indruk, dat op de duur alle patiënten, die met rutinegebruik een normale M.C.F. hebben gekregen, bij staking van de therapie opnieuw een verhoging zullen vertonen, zodat de rutine-therapie met tussenpozen herhaald moet worden. Het moment, waarop zij moet worden hervat, is door een eenvoudige M.C.F. bepaling zeer snel vast te stellen.

Vervolgens is nog nagegaan of de patiënten, die slechts een geringe of geen verbetering aangaven van de M.C.F. met rutine,

Naam	M. C. F. na gebruik rutine	Geen therapie	M. C. F.	Rutine	Duur	M. C. F.
1. A.	0	2.5 mnd	6	0		
2. K.	8	2 mnd	3	0		
3. M.	4	2 mnd	3	0		
4. M.B.	1	2 mnd	1	0		
5. E.	2	2 mnd	8	0		
6. B.	7	5 mnd	15	1. g	0,5 mnd	10
7. D.	4	2 mnd	32	3.6 g	1 mnd	27
8. H.	0	3 mnd	25	3.6 g	1 mnd	0
9. I.	5	1 mnd	26	3.6 g	1 mnd	1
10. M.	1	2 mnd	50	3.6 g	1 mnd	4
11. O.	8	3 mnd	45	3.6 g	1 mnd	15
12. S.	3	1.5 mnd	25	5 g	2 mnd	12
13. W.	13	2 mnd	12	5.4 g	2 mnd	2

Tabel XXII.

Overzicht van de M.C.F. na stopzetting van de rutine-therapie.

misschien een duidelijke verbetering zouden laten zien met de combinatie van rutine en vitamine C. Het aantal patiënten dat voor dit onderzoek beschikbaar was, bleek te gering om een positief oordeel te vellen. Patiënt 3 H van tabel XXI gaf een verbetering van zijn M.C.F. na 1 maand gebruik van 3 dd 2 tabletten rutine met 3 dd 100 mg vitamine C, van 60 op 8. Patiënt 21L, die na een week rutine was gedaald van 40 op 30, daalde na 2 maand gebruik van 3 dd 2 tabletten rutine en 3 dd 100 mg vitamine C tot 15. Patiënt 31S, die na 1 maand rutine nog op 80 stond, daalde na 2 maanden gebruik van 3 dd 2 tabletten rutine en 3 dd 100 mg vitamine C tot 25, terwijl 38BK na twee maand gebruik als boven een M.C.F. vertoonde van 18. Het gaf de indruk, dat waar rutine geen verbetering geeft van de M.C.F., ook van de combinatie rutine en vitamine C niet al te hoge verwachtingen mogen worden gekoesterd.

Resumerende kunnen we zeggen, dat het rutine een krachtig middel is — en tot nog toe het enige — tot het verminderen van de capillaire fragiliteit bij diabetes en daarmee tot het voorkomen en genezen van de diabetische netvliesbloedingen.

HOOFDSTUK IV.

Samenvatting.

Na een historisch overzicht en een bespreking van de literatuur over de Retinitis Diabetica (R.D.), volgt een verslag over het onderzoek van 383 diabetespatiënten, waarvan 26,6 % retinitis bleken te hebben. Tengevolge van het dóórwerken van de insuline-behandeling zal dit percentage in de toekomst nog stijgen, zoals aan de hand van een statistisch onderzoek wordt duidelijk gemaakt. Het blijkt namelijk, dat de duur van de suikerziekte een belangrijke factor is voor het ontstaan van retinitis diabetica. De leeftijd van de jongste patiënten met een R.D. blijkt de laatste jaren veel lager te liggen dan vroeger.

De aandoening bleek bij vrouwen driemaal zo frequent te zijn als bij mannen.

Lenstroebelingen kwamen bij diabetici met retinitis tweemaal zoveel voor als bij patiënten zonder netvlieslijden, waarschijnlijk samenhangend met de langere duur van het inwerkend schadend agens. Slechts tweemaal kwam een typische cataracta diabetica voor.

De invloed van de retina-afwijkingen op de visus is met tabellen duidelijk gemaakt.

Retinitis proliferans kwam bij 7 % van de R.D. patiënten voor.

De bloedstollingstijd, bepaald volgens de methode van Mulder-van Gulik bleek bij de retinitis diabetica-patiënten gelijk te zijn aan die van de diabetici zonder retina-afwijkingen.

Er bleek geen samenhang te bestaan tussen de frequentie van de R.D. en het al of niet gebruiken van insuline, evenmin met de grootte der dosering.

Een onderzoek omtrent de glycosurie, de hyperglycaemie, de ketonurie en de hypercholesterinaemie leverde evenmin enige correlatie op.

Een causaal verband tussen R.D. en hypertensie bleek niet aanwezig te zijn.

Een nierfunctiestoring is evenmin de oorzaak van R.D. (nierfunctieproeven).

Een onderzoek naar de capillaire fragiliteit, door het tellen van het aantal petechiën na stuwung van de armvenen, leverde een belangrijk resultaat op. Het bleek n.l. dat bij een groot percentage R.D. patiënten de fragiliteit der capillairen sterk was verhoogd. Bij diabetes zonder oogcomplicaties werd zelden —, bij arterio-sclerose bijna nooit een verhoging gevonden, hoewel sclerotische netvliesbloedingen zeer frequent voorkwamen.

Uit deze proeven, alsmede uit een vergelijkend onderzoek van arterio-sclerose en retinitis diabetica, is onomstotelijk komen vast te staan, dat retinitis diabetica niets met arterio-sclerose te maken heeft; de beschadiging van de vaatwand bij deze twee ziekten is van verschillende aard.

Tenslotte werd nagegaan de werking van rutine, dat een zeer gunstige invloed bleek te hebben op de diabetische fragiliteit der capillairen.

Vermoedelijk zal dit chemotherapeuticum nog een belangrijke rol kunnen spelen bij het voorkómen der bloedingen van de retinitis diabetica. Op de netvliesexsudaten daarentegen heeft rutine in het geheel geen invloed.

SUMMARY.

After a historical survey and a discussion of the literature of diabetic retinitis (D.R.), a report follows about the examination of 383 diabetics. In 26.6 % of these a retinitis was found. In the future this percentage will increase as a consequence of the longer use of insulin, as is shown by a statistical investigation. The duration of the diabetes is an important factor in the onset of diabetic retinitis. The D.R. appears nowadays at an earlier age than was found by former authors.

25.5 % of the retinitis patients were men and 74.5 % were women.

In only two patients a diabetic cataract was found. Twice as many patients with D.R. had opaque lenses as those without retinitis. This is probably caused by the longer duration of the acting toxic agent.

The influence of the disturbances of the retina on vision is shown in tables.

Retinitis proliferans occurred in 7 % in the D.R. patients.

The bloodclotting time was determined by the Mulder-van Gulik method, and it proved to be the same in diabetic and D.R. patients.

About the aetiology of the D.R., it turned out that neither a glycosuria, a hyperglycaemia, a fat metabolism product, a hypercholesterinaemia, nor the insulin had any influence.

No connection between D.R. and hypertension could be found.

A faulty function of the kidneys is not the cause of D.R. (Kidney function tests).

In a great percentage of D.R. patients the capillary fragility was increased. In diabetics without eye complications there was seldom—, in arteriosclerotics hardly ever an increase, though sclerotic haemorrhages of the retina occurred frequently.

Determinations of the capillary fragility showed clearly, that diabetic retinitis has nothing to do with arteriosclerosis. The damage of the capillaries in these two affections is of a different nature.

Thereafter the action of rutin was determined. It seemed to have a very favourable influence on the diabetic fragility of the capillaries. Apparently this drug will be an important factor in the prevention of the haemorrhages of the diabetic retinitis. It has no influence on the exsudates of the retina.

RÉSUMÉ.

Cette thèse commence par un aperçu historique et une revue de la littérature sur la rétinite diabétique (R.D.), suivi d'un compte-rendu des observations de 383 diabétiques, dont 26.6 p.c. souffraient d'une R.D. Les statistiques permettent de prédire un accroissement futur de ce pourcentage, dû au traitement, toujours plus prolongé, par l'insuline.

Il se trouve, que la durée du diabète est d'une grande importance pour le début de la R.D. L'âge des plus jeunes malades atteints par la R.D. est plus bas qu'autrefois.

L'affection se trouve trois fois plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Chez les diabétiques atteints de R.D. les opacités du cristallin sont deux fois plus nombreux que chez les diabétiques au rétin intacte. La durée plus longue de l'action d'un agent nocif peut être considérée comme la cause vraisemblable.

Une cataracte diabétique de forme typique ne fut trouvée que deux fois. L'influence des troubles rétinien sur la vision est démontrée en quelques tableaux.

La rétinite proliférante se trouva chez 7 p.c. des malades au R.D.

La détermination du temps de coagulation du sang selon Mulder et van Gulik chez les diabétiques au R.D. et ceux à la rétin indemne, ne révéla aucune différence.

On n'a pas réussi à prouver une relation entre la fréquence de la R.D. et l'administration d'insuline ou le dose de ce médicament. Les recherches sur la glycosurie, l'hyperglycémie, la kétonurie et l'hypercholesterinémie ne révélaient non plus une corrélation. Aucun rapport fut trouvé entre la R.D. et l'hypertension artérielle. Les expériences faites sur la fonction rénale ont établis qu'une disfonction du rein n'est pas la cause de la R.D.

Un fait important fut établi par l'examen de la fragilité capillaire, mesurée par le dénombrement des pétéchies après la compression des veines du bras. Cette fragilité se trouva fortement augmentée chez un grand pourcentage des malades au R.D. Une augmentation chez les diabétiques aux yeux intacts ne fut trouvée

que rarement, et jamais chez des malades atteints d'artériosclérose, bien que chez ces derniers des hémorragies rétinienne se trouvaient fréquemment.

De ces expériences et de l'examen comparatif de la sclérose artérielle et la rétinite diabétique, résulte la conclusion irréfutable que la R.D. n'a rien à faire avec l'artériosclérose. L'affection du paroi vasculaire dans ces deux maladies est d'un caractère tout à fait différent.

Enfin, l'effet de l'administration de la rutine a été déterminé. Cette drogue prouva avoir une action excellente, aussi bien sur la prévention que sur la disparation des hémorragies rétiniennes des diabétiques. Sur les exsudats rétiniens, au contraire, la rutine n'a aucun effet.

ZUSAMMENFASSUNG.

Nach einer historischen Uebersicht und einer Besprechung der Litteratur bezüglich Retinitis Diabetica (R.D.) wird über die Untersuchung von 383 Diabetikern berichtet, von denen 26.6 % eine Retinitis aufwiesen. Durch das Weiterwirken der Insulinbehandlung wird dieser Prozentsatz in der Zukunft noch zunehmen, wie aus einer statistischen Untersuchung deutlich hervorgeht. Es stellt sich nämlich heraus, dass die Dauer der Zuckerkrankheit ein wichtiger Faktor für die Entstehung der Retinitis diabetica ist. Es zeigt sich, dass die R.D. in den letzten Jahren bei viel jüngern Kranken wie früher vorkommt. Die Erkrankung ist bei Frauen dreimal so frequent wie bei Männern.

Linsentrübungen kamen bei Diabetikern mit Retinitis zweimal so häufig vor wie bei Patienten ohne Netzhauterkrankung, was wahrscheinlich wohl damit zusammenhängt, dass das schädliche Agens längere Zeit einwirkt. Nur zweimal kam eine typische Katarakta Diabetica vor.

Der Einfluss der Retina-abweichungen auf den Visus ist mit Tabellen deutlich gemacht worden.

Retinitis proliferans kam bei 7 % der R.D. Kranken vor.

Es stellte sich heraus, dass die Zeit der Blutgerinnung nach der Methode von Mulder-van Gulik bei den R.D. Kranken dieselbe war, wie bei den Diabetikern ohne Retina-abweichungen.

Die Untersuchung ergab, dass kein Zusammenhang zwischen der Frequenz der R.D. und der Insulinanwendung vorlag; auch spielte die Grösze der Dosierung keine Rolle. Eine Untersuchung über die Glykosurie, die Hyperglykaemie, die Ketonurie und die Hypercholesterinaemie zeigte ebensowenig einige Korrelation.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen R.D. und einer Hypertension war nicht nachzuweisen.

Eine Störung der Nierenfunktion ist nicht die Ursache einer R.D.

Eine Untersuchung nach der Fragilität der Kapillaren durch Zählung der Petechiën nach Stauung der Armvenen, ergab ein wichtiges Ergebnis. Es zeigte sich nämlich, dass bei einer grossen Anzahl R.D. Kranken die Fragilität der Kapillaren stark zuge-

nommen hatte. Bei Diabetes ohne Augenkomplikationen wurde selten, bei Arteriosklerose fast nie eine Steigerung gefunden, obgleich hier sklerotische Netzhautblutungen sehr häufig waren.

Aus diesen Untersuchungen, sowie aus einer vergleichenden Betrachtung von Arteriosklerose und Retinitis diabetica geht unumstößlich hervor, dass Retinitis diabetica mit Arteriosklerose gar nichts zu schaffen hat; die Schädigung der Gefäßwand bei diesen zwei Krankheiten ist von ganz verschiedener Art.

Schliesslich wurde die Wirkung von Rutin nachgegangen, die wie es sich herausstellte, einen sehr günstigen Einfluss auf die diabetische Fragilität der Kapillaren ausübt. Dieses Chemotherapeutikum dürfte noch eine wichtige Rolle zur Vorbeugung der diabetischen Netzhautblutungen spielen. Auf die Netzhautexsudaten dagegen hat Rutin gar keinen Einfluss.

LITERATUUR.

- Adams: Discussion on the significance of Retinal haem.
Trans. Ophth. Soc. Vol. XLII. 211. 1922.
- Adams: Diabetic Retinitis in a patient aged twenty two.
Br. Journ. Ophth. Vol. XVI. 38. 1932.
- Adler: Diabetic Retinopathy.
Gifford's Textbook of Ophthalmology. 356. 1947.
- Agathston: Clinicopathologic study of Diabetic Retinitis.
Arch. Ophth. Vol. XXIV. 252. 1940.
- Allen, Barker & Hines: Peripheral vascular Diseases. 1946.
- Altnow: Changes in the eyeground in vascular Diseases and in related conditions.
A. Int. Med. Vol. XL. 757. 1927.
- Anderson, J.: Some ocular and nervous affections in diabetes and allied conditions.
Ophth. Rev. Vol. VIII. 33. 1889.
- Anderson, L.: Contribution of the statistics of the diabetic eye complications.
Acta Ophth. Bd. II. 250. 1924.
- Arruga: Augenveränderungen bei Diabetes.
Zb. g. O. Bd. XXVIII. 413. 1933.
- Ars Medica: Rutin 217. 1947.
- Ballantyne and Loewenstein: The Pathology of Diabetic Retinopathy.
Trans. Ophth. Soc. Vol. LXIII. 95. 1943.
- Ballantyne: Retin. micro-aneur. and punct. haem.
Br. Journ. Ophth. Vol. XXVIII. 593. 1944.
- Bankwitz: Beitr. zur Kenntnis des einseit. Ret. haemorrh.
Arch. f. A. Bd. XLV. 1898.
- Bardsley: Trans. Ophth. Soc. Vol. XL. 43. 1920.
- Beauvieux et Pesme: La Rétinite Diabétique.
Ann. d'Oc. Tome XL. 65. 1923.
- Bedell: The Fundus changes in 205 Diabetics.
Trans. Ophth. Soc. Vol. LIX. 219. 1939.
- Belgeri, Satanowsky und Malbran: Augenveränd. bei Diabetes.
Zb. g. O. 429. 1935.
- Bessière: Existe-t-il une Rétinite Diabétique en l'Absence d'Altérations Rénales?
Arch. Ophth. Vol. LIX. 219. 1932.
- Borbély von: Über die Blutungsbereitschaft der Haut.
Münch. Med. W. Bd. LXXVII. 886. 1930.
- Braun: Ret. Diabet.
Graefe's Arch. Bd. CXXXVI. 256. 1937.
- Brown: Capill. Resistance in Scarlet fever.
Arch. of Pediatrics. Vol. LVII. 553. 1940.
- Bürger: Die Bedeutung der Insulin für die Augenheilk.
Z. f. Aug. Bd. LV. 326. 1925.
- Cambridge: Retinitis in Diabetes.
Zb. g. O. Bd. XXIII. 283. 1930.

- Chaillous et Garnier: Étude clinique de quelques Cas de Rétinite chez des Hyperglycémiques devenus aglycosuriques.
Ann. d'Oc. Tome CLXVII. 205. 1930.
- Chauffard: Sur un cas de rét. diabét. pure très amélioré par l'insulin.
Zb. g. O. Bd. XV. 523. 1926.
- Cohen: Significance of pathologic changes in fundus in general arterial and kidney diseases.
Zb. g. O. Bd. IX. 92. 1923.
- Cohen: The eye in diab. mellitus.
Arch. Ophth. II. 529. 1929.
- Cohen: Lesions of the fundus in essential hypertension and in arterial and renal diseases.
Zb. g. O. Bd. XXXIX. 548. 1937.
- Collevati: Zusammenhang zwischen Hyperglykaemie und Glykosurie beim experiment. Diabetes und Augenveränderungen.
Zb. g. O. Bd. XXIII. 728. 1930.
- Couch: The Chemistry and therapeut. use of Rutin in Eastern Regional Research Laboratory, 1944.
- Crocco: Diabetes und Augenkrankheiten.
Zb. g. O. Bd. XXVIII. 353. 1932.
- Dalldorf: A sensitive Test for subclinical scurvy in man.
Am. J. Diseases of children. 795. 1933.
- Deutschmann: Path. Anat. Untersuchung einiger Augen von Diabetikern.
Graefe's Arch. Bd. XXXIII. 229. 1887.
- Diron: Diabetic Retinitis.
Arch. Ophth. Vol. IX. 829. 1933.
- Dodd: Über ret. diabetica.
Arch. f. Aug. Bd. XXXI. 291. 1895; Arch. Ophth. Vol. XXIV. 206. 1895.
- Doggart: Diabetic Retinitis.
Br. Med. J. 212. 1943.
- Duke—Elder: Diabetic Retinopathy.
Textbook of Ophth. Vol. III. 2729. 1947.
- Dünner: Vorübergehende Pupillenstarre bei Diabetes.
Ther. der Gegenwart. 135. 1915.
- Edmunds and Lawford: Examination of Opt. Nerve from a case of amblyopia in diabetes.
Trans. Ophth. Soc. 160. 1883.
- Ehrmann und Jacoby: Über Blutungen bei mit Insulin behandelten Komafällen.
Klin. Woch. 2151. 1925.
- Elliott: The Suction Test for capill. Resist. in Thrombocytop. Purpura.
J. Am. Med. As. Vol. CX. 1177. 1938.
- Elmby: The inadequacy of synthetic Ascorbic acid as an antiscorbutic agent.
Lancet Vol. II. 1363. 1937.
- Elschnig: Diab. und Augenerkrankung.
Zb. g. O. Bd. XXI. 824. 1929.
- Elwyn: Problems of Diabetic Retinitis.
Arch. Ophth. 139. 1941.
- Fisher: Proliferating retinitis in middle age associated with glycosurie.
Trans. Ophth. Soc. Vol. XVIII. 152. 1898.
- Fisher: The diagnostic value of the sphygmo-manometer in examination for life insurance.
J. Am. Med. As. Vol. LXIII. 1752. 1914.
- Folk and Soskin: The fundus oculi in Diabetes mell.
Am. J. Ophth. Vol. XVIII. 432. 1935.

Förster: Diabetes mellitus.

Handbuch der ges. Augenh. Bd. VII. 217. 1877.

Foster Moore: The retinal circulation in art. sclerosis.

Trans. Ophth. Soc. Vol. XXXVI. 319. 1916.

Foster Moore: Trans. Ophth. Soc. Vol. XL, 15, 1920.

Friedenwald: Diabetic Retinitis.

J. Am. Med. As. Vol. LXXXV. 428. 1925.

Friedenwald: Diab. Retinitis.

Zb. g. O. Bd. XVI. 135. 1926.

Friedenwald: Pathol. changes in the retinal bloodvessels in art. scler. and hypertension.

Trans. Ophth. Soc. Vol. L. 452. 1930.

Friedenwald: Disease proc. versus disease pictures in interpretation of ret. vasc. lesions.

Arch. Ophth. 403. 1947.

Friedenwald: Diab. vascular lesions of the retina.

Arch. Ophth. 421. 1947.

Fuchs: Lehrbuch der Augenh. 1922.

Galezowsky: Un cas de rétin. glucos.

Ann. d'Oc. Tome XLIX. 93. 1863.

Garréton: Über diab. retin.

Zb. g. O. Bd. XXVII. 569. 1932.

Garrod: Discussion on diab. in relation to diseases of the eye.

Trans. Ophth. Soc. Vol. XL. 6. 1920.

Gifford: Ocular complications of diabetes.

Zb. g. O. Bd. XXI. 112. 1929.

Goedbloed: Capill. haem. of the retina and cap. fragility.

Ophthalmologica. 174. 1948.

Göthlin: Meth. zur Bestimmung der Festigkeit der Hautcapill. und zur indir.

Beurteil. der Indiv. C. Vit. Standards.

Klin. Wochenschr. Jahrg. XI. 1469. 1932.

Gowers—Gunn: Medical Ophthalmoscopy. 7. 1890.

Graefe: Über die mit diab. vorkomm. Sehstörungen.

Graefe's Arch. Bd. IV. Abt. II. 230. 1858.

Grafe: Über Netzhautveränd. bei Diabetikern.

Klin. Mbl. Aug. Bd. LXIX. 841. 1922.

Grafe: Die Bedeutung der Insulin Ther. der Diab. für die Ophth.

D. Med. W. 1325. 1924.

Grafe: Neue Deutsche Klinik. Bd. II. 682. 1928.

Gray: Ret. ven. changes in diabetes.

Trans. Ophth. Soc. Vol. LI. 108. 1931.

Gray: The ocular conditions in diab. mell.

Br. Journ. Ophth. Vol. XVII. 577. 1933.

Greene: Evaluation of the capill. resistance test in the diagn. of subclin. scurvy.

J. Am. Med. As. Vol. CIII. 4. 1934.

Greenwood: Early fundus signs of art. scler.

Ann. Ophth. Vol. XXII. 248. 1913.

Gresser: Studies of retinopathies.

Am. Journ. Ophth. Vol. XVI. 612. 1933.

Griffith: Of the Robinette foundation, Med. School. Pennsylvania. 1943.

Griffith, Couch and Lindauer: Rutin.

Proc. Soc. exp. biol. Med. LV. 228. 1944.

Griffith, Couch and Lindauer: Effect of rutin.

Proc. Soc. exp. biol. Med. 1944 .

Groen: Vitamine P.

Maandschrift v. Kindergen. 339. 1941.

Groenouw: Augenleiden bei diab. mellitus. 1907.

Guist: Arter. Hypertonie und Auge.

Zeitschr. f. Aug. Bd. LXXIII. 232. 1931.

Gunn: On ophth. evidence of general art. disease.

Trans. Ophth. Soc. Vol. XVIII. 356. 1898.

Haltenhoff: Retin. haemorrh. bei diab. mell.

Klin. Mbl. Aug. Bd. XI. 291. 1873.

Hanum: Vitreous haemorrh. attending diab. retin.

Acta Ophth. Vol. XV. 417. 1937.

Hanum: Retin. diabet.

Acta Ophth. Suppl. 1938.

Hanum and Brockner-Mortensen: Kidney function in diab. ret.

Acta Ophth. Vol. XVI. 396. 1938.

Hara O': Storage of vitamin C by normal adults following a period of low intake.

J. of Nutrition 413. 1936.

Hawley: The excretion of vitamin C in norm. individuals following a comparable quantit. admin. in the form of orange juice cevitic acid by mouth and cevitic acid intravenously.

J. of Nutrition 135. 1936.

Hawthorne: Ret. changes in glycosurie.

Trans. Ophth. Soc. Vol. XXXVI. 338. 1916.

Hecht: Experim. Klinische Untersuchungen über Hautblutungen im Kindes Alter. Jahrb. f. Kinderh. 113. 1907.

Heinsius: Über die Augenhintergrundveränderungen des Diabetikers.

Klin. Mbl. Aug. Bd. C. 207. 1938.

Helmholtz: Beschreibung eines Augenspiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge. 1851.

Hertel: Beitrag zur Kenntnis der Angioscl. der Centralgefäße des Auges.

Graefe's Arch. Bd. LII. 191. 1901.

Heuven v.: Uitkomst oogheelk. onderzoek bij lijders aan diab. mell.

Ned. Tijdsch. Geneesk. 5025. 1932.

Hess: Infantile scurvy.

Am. J. Disaeses of Children 385. 1914.

Hirschberg: Sehstörungen durch Zuckerharnruhr.

D. med. W. 349. 1887.

Hirschberg: Über diabet. Netzhautenzündung.

D. med. W. Bd. XVI. 1181 und 1236. 1890.

Hirschberg: Über diab. Erkrankungen des Sehorgans.

D. med. W. 467. 1891.

Hirschfeld: Rumpel Leede phaen.

Neue Deutsche Klin. Bd. II. 195. 1928.

Hofe v.: Über Veränderungen am Augenhintergrund von Diabetikern.

Graefe's Arch. Bd. CXXXIX. 801. 1938.

Hummelsheim und Leber: Ein Fall von atroph. Degen. der Netzhaut und der Sehnerven mit hochgrad. endart. der Art. c. ret. bei Diab. mell.

Graefe's Arch. Bd. LII. 336. 1901.

Jaeger v.: Ophthalm. Handatlas Tafel XIII fig. 64 und Tafel XVIII fig 84. 1869.

Jersild und Elmy: Vergleichende Untersuchungen über Meth. zur Bestimmung der Cap. Resistenz.

Klin. W.schr. 1359. 1938.

- Johnson: Rutin and Cap. fragility.
Am. J. of Pharm. 164. 1946.
- Joslin: The Treatment of diab. mell.
411. 1935.
- Juler: Persistent haem. in a case of diabetes.
Trans. Ophth. Soc. Vol. XII. 137. 1892.
- Kako: Beitr. zur Kenntnis des Augenaffect. bei Diab. mell.
Klin. Mbl. Aug. Bd. XLI. 253. 1903.
- Kamocki: Path. Anat. Untersuchungen von Augen diab. Individ.
Arch. Augenheilk. 247. 1887.
- Kirby: Cataract and diab.
Arch. Ophth. 966. 1933.
- Koyanagi: Spielt die Hypertonie bei der Entstehung der R. D. eine wesentliche Rolle?
Klin. Mbl. Aug. Bd. XCIV. 355. 1935.
- Kushlan: Incompatibility of Rutin and sulfonam.
Examin. and Licensure 716. 1947.
- Kylin: Hypertonie und Zuckerkrankheit.
Zb. g. inn. Med. 873. 1921.
- Lagrange: Contributions à l'étude clinique des affections ocul. dans le diabète sucré.
Arch. d'opht. Tome VII. 65. 1887.
- Lajos: Klin. Erfahrungen mit „citrin“.
Klin. Wochenschr. Bd. XVI. 1615. 1937.
- Lang: A case of central amblyopia in a smoker with diab.
Trans. Ophth. Soc. 162. 1883.
- Lange: Haemorrh. in the fundus in hypertension.
Arch. Ophth. II. 551. 1929.
- Lawford: A case of station. tobacco amblyopia in a man subsequently affected by diab.
Trans. Ophth. Soc. 163. 1883.
- Lawrence, Madders and Millar: The blood calc. in R. diab.
Brit. Med. J. 559. 1930.
- Lawrence: Diab. Retin.
Brit. Med. J. 312. 1943.
- Lawson: Vascular formation in the vitreous in a case of diab.
Trans. Ophth. Soc. Vol. XIX. 288. 1899.
- Leber: Über die Erkrankungen des Auges bei diab. mell.
Graefe's Arch. Bd. XXI. 206. 1875.
- Leber: Die Netzhautaffektionen bei diab. mell. und diab. insip.
Graefe's Arch. Bd. V. 593. 1877.
- Leber: Die Netzhauterkrankungen bei diab. mell.
Handb. der ges. Augenh. (Graefe-Saemisch) Aufl. II. Bd. VII. 947. 1916.
- Leede: Hautblutung durch Stauung hervorgerufen als diagn. Hilfsmittel beim Scharlach.
Münch. med. W. Bd. LVIII. 293. 1911.
- Levrat: Le signe du lacet dans l'hypertension artérielle.
Presse méd. 353. 1942.
- Levrat et Paufigue: Le signe du lancet dans la rétinite diabétique.
Presse méd. 325. 1947.
- Lichtwitz: Retin. diabetica.
Kurzes Handb. der Ophthalm. Bd. VII. 12. 1932.
- Mackenzie: A case of glycosuric retinitis with comments.
R. L. O. H. Rep. Vol. IX. 134. 1879.

- Manz: Retinitis Proliferans.
Graefe's Arch. Bd. XXI. 229. 1876.
- Michel: Über Erkrankungen des Gefäßsystems der Art. und vena C. ret. mit besonderer Berücksicht. der path. anat. Veränderungen.
Zeitschr. f. Aug. Bd. II. 1. 1899.
- Morrison and Bogan: Calcif. of the vessels in diabetes.
J. Am. Med. As. Vol. XCII. 1424. 1929.
- Morton: Case of centr. amblyopia in a smoker suffering from diabetes.
Trans. Ophth. Soc. Vol. III. 159. 1883.
- Mossa: Ein Beitrag zum Studium der Retinitis Proliferans.
Zb. g. O. Bd. XXXII. 741. 1935.
- Mylius: Ret. diab.
Klin. Mbl. Aug. Bd. XCVII. 100. 1936.
- Mylius: Diab. Augenerkrankungen und ihre Behandlung.
Klin. Mbl. Aug. Bd. XCVIII. 377. 1937.
- Nettleship and Edmunds: Two cases of symmetrical amblyopia of slow progress with central scot. in pat. suffering from diabetes.
Trans. Ophth. Soc. Vol. I. 124. 1881.
- Nettleship: Retin. with white patches in both eyes of a man suffering from diabetes.
Trans. Ophth. Soc. Vol. II. 51. 1882.
- Nettleship and Edmunds: On central amblyopia in diab., especially as to its dependence on or independence of tobacco-smoking.
Trans. Ophth. Soc. 1883.
- Nettleship: Diab. Retin.
Trans. Ophth. Soc. Vol. VI. 331. 1886.
- Nettleship: Chronic Retin. with formation of bloodvessels in the vitreous in a pat. with diabetes.
Trans. Ophth. Soc. Vol. VIII. 159. 1888.
- Haemorrh. retinitis in a pat. with diab. varicose swellings on a retinal vein in the R. eye.
Trans. Ophth. Soc. Vol. VIII. 161. 1888.
- Nettleship: Observations of Retinitis.
R.L.O.H. Rep. Vol. XV. 338. 1903.
- Nettleship: Observations on the Progn. and Diagn. value of Retin. in diabetes.
R.L.O.H. Rep. Vol. XVI. 16. 1906.
- Nieveen: Behandeling van diab. mell.
Dissert. Groningen 1948.
- O'Brien: Diab. Cataract.
J. Am. Med. As. Vol. CIII. 892. 1934.
- O'Brien and Allen: Unusual changes in the retinal veins in diabetes.
Arch. Ophth. Vol. XXIV. 742. 1940.
- O'Donoghue: Some ocular complications met with in diabetes.
Trans. Ophth. Soc. Vol. LI. 637. 1931.
- Oguchi: Über die Wirkung von Blutinjektionen in den Glaskörper nebst Bemerkungen über die sogen. Retin. Prolif.
Graefe's Arch. Bd. LXXXIV. 446. 1913.
- Onfray: Recherches sur les Rétinites des Diabétiques.
Ann. d'Oc. Tome CLV. 553. 1918.
- Onfray: Le Pronostic vital et Le Pronostic Visuel des Rétinites des Diabétiques.
Ann. d'Oc. Tome CLIX. 599. 1922.
- Parsons: Diab. Retinitis.
Diseases of the eye. 370. 1944.

- Peck, Rosenthal and Erf: The value of the prognostic venom reaction in thrombocytopenic purpura.
J. Am. Med. As. Vol. CVI. 1783. 1936.
- Pillat: Zeitschr. f. Aug. Bd. LXXXV. 169. 1935.
- Pines: Sclerosis of the ret. vessels.
Brit. J. Ophth. Vol. XIII. 1929.
- Plichtet: Un nouveau médicament contre la fragilité des capill. La Rutine.
Presse Méd. 4. 1947.
- Poyales: L'insuline en ophthalmologie.
Ann. d'Oc. Tome XLI. 207. 1924.
- Raadt: Welches Gift erzeugt die Ret. diab.
Graefe's Arch. Bd. CXXIX. 574. 1933.
- Raelmann: Über ophthalm. sichtbare Erkrankung der Netzhautgef. bei allgem. art. scl.
Z. f. K. Med. Bd. XVI. 606. 1889.
- Raia: Two Cases of R. Prolif. of syphil. and diab. origin.
Am. Journ. Ophth. Vol. V. 946. 1922.
- Riemer: Topographic and etiologic study of 1,176 indigent blind persons in Massach.
Arch. Ophth. 304. 1944.
- Rockliffe: Case of diabetic? Retin.
Trans. Ophth. Soc. Vol. XIV. 130. 1894.
- Rosenberg: Diab. und Auge.
Zeitschr. f. Aug. Bd. LXXIII. 207. 1931.
- Rosenbusch: Progn. und Spätkomplikationen der Diab. mell. im Kindesalter.
Ann. Paediatr. Vol. CLXIV. 281. 1945.
- Rud und Möller: Über das Vorkommen ophthalm. nachweisbarer Art. scl. ret.
Acta Ophth. Vol. VI. 317. 1928.
- Rumpel: Münch. med. W. 1404. 1909.
- la Russo: La Rét. diab.
Zb. g. O. Bd. XVII. 561. 1927.
- Salit: Calc. determination on cataractous human lenses.
Am. Journ. Ophth. Vol. XIII. 1072. 1930.
- Salus: Veränd. der Netzhautvenen bei allgemeiner Blutdrucksteigerung.
Klin. Mbl. Aug. Bd. LXXXII. 471. 1929.
- Scarborough: Effect of hesperidin on capillary fragility.
Lancet Vol. II. 610. 1938.
- Schieck: Die Genese der Retin. album.
Klin. Mbl. Aug. Bd. CXVI. 39. 1921.
- Schieck: Die Ret. diab.
Kurz. Handb. der Ophthalm. Bd. V. 450. 1930.
- Schmidt: Ein besonderer Fall. von Ret. diab.
Klin. Mbl. Aug. Bd. XCVI. 117. 1936.
- Schmidt-Rimpler: Über centrale Scotome.
Therap. Wochenschrift, 653. 1896.
- Schweinitz de and Fewell: Diabetes und Tabaksamblyopia.
Zb. g. O. 701. 1927.
- Shanno: La rutine: un nouveau médic. pour le traitement de la frag. capill.
Am. J. Med. Sc. Vol. CCXI. 1946.
- Shanno, Griffith and La Motte: Capill. fragility and capill. permeability in relation to retinal haem.
Am. Journ. Ophth. 1556. 1947.
- Shepardson, Clare and Crawford: Ocular findings in diabetes.
Zb. g. O. Bd. XXVI. 382. 1932.

- Spalding and Curtis: Retinitis and other changes in the eyes of diabetics.
Zb. g. O. Bd. XIX. 116. 1928.
- Stephan: Über das Endothelsymptom.
Ber. K. W. 317. 1921.
- Stepp: Scorbuut.
N. D. Klin. Bd. X. 1. 1932.
- Struble: Retin. prolif. in diabetes.
Am. Journ. Ophth. Vol. XVII. 1137. 1934.
- Sugita: Exper. cholesterinsteatose bei verschiedenen Augengeweben, insbes. bei Pigmentepith. der Retina.
Zb. g. O. Bd. IX. 91. 1923.
- Sylva Mello da: Die Wandresistenz der Blutkapillaren.
Münch. med. W. 1717. 1929.
- Szent Györgyi und Rusznyak: Über der Einfluss von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeab. der Kapill. Vit. P.
D. Med. W. Bd. LXII. 1325. 1936.
- Szent Györgyi: Vitamin P Flavonols as Vitamin.
Nature Vol. CXXXVIII. 27. 1936.
- Szent Györgyi: From vit. C to vit. P.
Curr. Science Vol. V. 285. 1936.
- Szent Györgyi: Meth. zur Herstellung von Citrin.
Z. f. phys. Chem. Bd. CCLV. 126. 1938.
- Taubenhaus: Diabetes und Auge.
Ztschr. Aug. Bd. LXXXV. 166. 1935.
- Thomas: Increased capill. fragility.
Med. Clin. of N. Amer. 140. 1947.
- Volhard: Ret. albuminurica.
Zb. g. O. Bd. V. 470. 1921.
- Volhard: Die Bedeutung der Augenuntersuchung für das Verständnis der Hochdruck und Nierenerkrankungen.
Klin. Wochenschr. Bd. XV. 1745. 1936.
- Wagener and Wilder: The retinitis of diab. mellitus.
J. Am. Med. As. Vol. LXXXVI. 515. 1921.
- Wagener and Wilder: Retinitis in diabetes.
The New Engl. Journ. of Med. Vol. CCXI. 1131. 1934.
- Wagenmann: Anat. Untersuch. über einseit. Ret. haem. mit sec. glauc. nebst Mitteil. über dabei beobacht. hypopyon keratitis.
Graefe's Arch. Bd. XXXVIII. 213. 1892.
- Waite and Beetham: The visual mechanism in diab. mell.
The New Engl. Journ. of Med. Vol. CCXII. 367. 1935.
- Weld: A capill. resist. test and its relation to vitamin C and D.
Journ. of Pediatr. Vol. IX. 226. 1936.
- West: Notes on diab. retin.
Lancet 1034. 1914.
- Williamson: Ophthalm. appearance in certain rare cases of diab.
Brit. Med. J. 120. 1921.
- Wright and Lilienfeld: Pharmac. and therapeutic properties of crystalline vit. C with espec. reference to its effects on the capill. fragility.
A. Int. Med. Vol. LVII. 241. 1936.
- Würdemann: Ret. Prolif.
Am. J. Ophth. Vol. V. 337. 1922.
- Zeeman: Leerb. der Oogheek. Dl. I. 90. 1947.
- Zorab: A case of diab. retin.
Brit. J. Ophth. Vol. XVII. 41. 1933.

